



Universidad
Zaragoza



Facultad de Ciencias
Universidad Zaragoza

Trabajo de Fin de Grado de Física

Un modelo computacional de simulación de flujo sanguíneo

Departamento de Ciencia y Tecnología de Materiales y Fluidos

Autor:

Sofía Ortín Vela

Directores:

Pilar García Navarro

Javier Antonio Murillo Castarlenas

Junio 2019

Resumen

El sistema circulatorio está formado por un elevado número de vasos sanguíneos de distintos tamaños. Por tanto, su simulación en tres dimensiones supondría un enorme coste computacional. Siendo una alternativa el uso de modelos 1-dimensionales, 0-dimensionales o modelos que combinen varias dimensiones. La modelización 0-dimensional es la que más reduce dicho coste. Sin embargo, conlleva un gran nivel de abstracción espacial, obligando a que se promedien las propiedades de los elementos del sistema hemodinámico, siendo difícil su aplicación a casos particulares. Teniendo en cuenta que los modelos de simulación hemodinámicos tienen como principal finalidad su uso en medicina, resulta fundamental que el modelo sea capaz de incluir casos de individuos que presentan problemas cardiovasculares habituales, como son las disfuncionalidades cardiopulmonares. Este trabajo pretende incluir el estudio de estas problemáticas en un modelo hemodinámico 0-dimensional, a fin de mantener el bajo coste computacional propio del modelo a la vez que se amplía su rango de aplicación. Para ello, se explicará el significado de las ecuaciones que gobiernan dicho modelo, asemejando el circuito cardiovascular a uno eléctrico y modelando la estructura pulmonar mediante relaciones fractales. Esto permite hacer uso de geometría 1-dimensional para el cálculo del elemento resistivo pulmonar del circuito eléctrico equivalente. De manera que el valor de dicha resistencia dependerá de la disfuncionalidad cardiopulmonar que se esté estudiando. Los resultados obtenidos computacionalmente serán comparados con modelos computacionales ya validados, y con resultados clínicos. Se trata así de un modelo de flujo transitorio cardiovascular, de ciclo cerrado, basado en una metodología consistente y fácilmente replicable.

Este trabajo se encuentra dentro del marco del proyecto "Development of computational simulation tools for health monitoring and control of cardiovascular responses to surgical alterations", cuyos investigadores principales son María Pilar García Navarro y Javier Antonio Murillo Castarlenas.

Palabras clave: Sistema cardiovascular, modelo 0-dimensional, analogía eléctrica, disfuncionalidades pulmonares y fractales.

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Anatomía y fisiología del sistema cardiovascular	1
1.2. Situación actual de los métodos de modelización cardiovascular	2
1.3. Motivación y objetivos	4
2. Formulación matemática del modelo	5
2.1. Ecuaciones fundamentales de la formulación 0-D	5
2.2. Analogías entre el flujo sanguíneo y los circuitos eléctricos	6
2.3. Modelización pulmonar mediante el uso de relaciones fractales	12
3. Resultados computacionales	17
4. Conclusiones	22
Bibliografía	22
A. Anexo 1: Modelos hemodinámicos 0-D	25
B. Anexo 2: Modelado de la contracción-relajación cardiaca	31
B.1. Relación presión-volumen en la aurícula y en el ventrículo	32
B.2. Variación temporal de la elastancia en aurículas y ventrículos	33
B.2.1. Modelo de elastancia exponencial-coseno	35
C. Anexo 3: Modelo de circulación coronaria	36
D. Anexo 4: Presión externa	40
D.1. Presión del pericardio	40
D.2. Presión intratorácica	41

E. Anexo 5: Discretización numérica	45
E.1. Discretización del modelo hemodinámico	45
E.1.1. Ecuaciones para describir el flujo de sangre entre dos compartimentos	45
E.1.2. Volumen de sangre en un compartimento	45
E.1.3. Ecuaciones para describir la presión de la sangre en vasos y cámaras cardíacas	47
E.2. Discretización temporal	48
F. Anexo 6: Modelo haemodinámico	49
F.1. Analogía eléctrica del modelo	49
F.2. Ciclo cardiopulmonar	50
G. Anexo 7: Gráficas	52
H. Anexo: Función patologías cardiopulmonares	57

1 Introducción

La física necesaria para describir el flujo sanguíneo humano, al igual que la mayoría de problemas biológicos, dista de ser trivial. A ello se suma el hecho de que la delicada naturaleza del cuerpo humano impide utilizar el método de prueba y error de manera sistemática. Por ello, resulta necesario el desarrollo de modelos computacionales para el análisis del sistema circulatorio. Estos modelos se basan, principalmente, en la mecánica de fluidos, para el análisis de la circulación, y en la mecánica de sólidos, para el análisis estructural. Este trabajo está enfocado desde la perspectiva de la mecánica de fluidos.

1.1 Anatomía y fisiología del sistema cardiovascular

El sistema circulatorio es el encargado de proporcionar oxígeno y otros nutrientes a las células que componen los tejidos del organismo, así como de la expulsión de desechos y de regular la temperatura del organismo. El término sistema circulatorio engloba el cardiovascular (que a su vez engloba la circulación sistémica y la pulmonar) y el linfático. Este último transporta los desechos metabólicos para su expulsión (se trataría de un circuito abierto) o su aprovechamiento en otras partes. Como se quiere estudiar bajo la perspectiva de sistema cerrado, no tendremos en cuenta la función expulsiva del sistema linfático. Con respecto a la segunda, supondría tener en cuenta la cantidad de agua que escapa de los vasos sanguíneos al intersticio y la que retorna a través de la vena cava superior. Sin embargo, la variación de flujo debido a este es despreciable. Por lo que solo se trabaja con el sistema cardiovascular aún cuando se hable del circulatorio.

El sistema circulatorio se divide en tres partes (cardíaca, vascular y sanguínea). La parte cardíaca está constituida por el corazón, que es el encargado de generar el gradiente de presión espacial periódico responsable de la pulsatilidad del flujo sanguíneo. Este músculo puede ser visto como dos bombas aspirantes-impelentes (derecha e izquierda), que a su vez, se dividen en aurícula (parte superior) y ventrículo (parte inferior), de modo que

tenemos cuatro cámaras cardíacas. El corazón izquierdo (aurícula y ventrículo izquierdos) es el encargado de expulsar la sangre hacia la circulación sistémica (que representa el (74-87) % de la sangre total del sistema circulatorio de un hombre adulto en reposo) y el corazón derecho es el que expulsa la sangre (pobre en oxígeno) hacia la circulación pulmonar (que representa el (10-12) % de la sangre total) (6). Para el correcto funcionamiento del corazón, los movimientos de las cámaras deben estar sincronizados, y así las aurículas realizan el movimiento de la sístole (contracción), mientras que los ventrículos realizan el movimiento de la diástole (relajación) y viceversa.

La parte vascular hace referencia a toda la red de arterias, venas y capilares. La diferencia entre estas radica en la elasticidad y diámetros característicos de los mismos, así como de la presión que pueden soportar sin llegar al límite de rotura. Encontramos así que el sistema circulatorio está formado por millones de segmentos de vasos sanguíneos que se unen en una estructura de árbol jerárquica.

Finalmente, la parte sanguínea hace referencia a la sangre; fluido formado por plasma (mayoritariamente agua), proteínas y células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) en suspensión. Estas partículas hacen de la sangre un fluido no newtoniano, ya que presenta una relación no lineal entre el esfuerzo aplicado y la velocidad de deformación resultante. Concretamente se incluye en la categoría de pseudo-plásticos, ya que la resistencia de este disminuye al aumentar el esfuerzo. En consecuencia, la sangre que circula por los vasos sanguíneos de menor tamaño (como los capilares) no puede ser considerada un medio continuo habitual, aunque sí se asume que se trata de un fluido incompresible (densidad, ρ , constante) y homogéneo para macrocirculación (1).

1.2 Situación actual de los métodos de modelización cardiovascular

El sistema cardiovascular ha sido el objeto de estudio de múltiples científicos a lo largo de la historia. Entre ellos, se encuentran como primeros precursores a: Galen (130-200AD) que estudió la fuerza y frecuencia del pulso sanguíneo, William Harvey (1578–1657) cuyo trabajo se reconoce como el inicio de la comprensión moderna del sistema cardiovascular, Stephen Hales (1677-1761) introdujo la idea del efecto Windkessel, siendo este uno de los primeros pasos hacia la modelización 0-dimensional. Leonhar Euler (1707–1783) fue quien hizo por primera vez posible el estudio cuantitativo de la mecánica del problema. Aunque no fue capaz de encontrar una solución para la propagación del pulso de la onda,

siendo esta obtenida más adelante, sin derivar, por Thomas Young (1773–1829).

Durante esta época se llevaron a cabo grandes aportaciones al desarrollo y comprensión del sistema cardiovascular, destacando la de Otto Frank (1865–1944) que desarrolló: el modelo de Windkessel (el cual asume que todo el sistema arterial puede ser considerado como un solo compartimento) y el modelo de onda de pulso (que predice que la información viaja a través de las arterias en forma de ondas).

En este punto, el estudio de las ecuaciones de Euler toma dos enfoques posibles. El primero se basa en que estas ecuaciones son débilmente no lineales cuando se aplican a simulaciones de flujo sanguíneo bajo condiciones fisiológicas. Por tanto, es posible linealizarlas en estos casos, obteniendo ecuaciones análogas a las características de circuitos eléctricos. Este planteamiento se conoce como método de la impedancia y ha sido la base de múltiples investigaciones del flujo arterial en el dominio frecuencial (tales como las de Landes, Westerhof y McDonald [Theoretical, Experimental and Clinical Principles, 1998]), basadas en el análisis de Fourier y en la asunción de que el sistema arterial se encuentra en un estado de oscilación estable. Bajo este mismo planteamiento, Noordergraaf desarrolló un modelo de las arterias sistémicas humanas más grandes, siendo estas representadas por segmentos interconectados formados por una resistencia en serie con una inductancia y un condensador. Este modelo fue mejorado por Westerhof [Arterial viscoelasticity, 1970], y posteriormente resuelto numéricamente por Avolio, bajo la formulación del dominio frecuencial.

El enfoque alternativo al método de la impedancia consiste en la aplicación del método de las características, de Bernhard Riemann [Gesammelte mathematische Werke und wissenschaftlicher Nachlass, 1876], para resolver de manera no lineal las ecuaciones de conservación derivadas por Euler.

Para mayor detalle remítase al artículo de Kim H. Parke (10), en el cual se encuentran en mayor detalle las referenciadas a todas las obras. Además de haber sido de gran ayuda para la elaboración de esta sección.

En los últimos años es posible encontrar múltiples aportaciones al desarrollo de modelos 0-dimensionales. Como el perfeccionamiento de métodos y criterios de estabilidad a cargo de Peter et al, o el uso de modelos de elastancia variables para representar el corazón, realizado por Suga et al. Además del trabajo llevado a cabo por Roussel (12). Este último es, junto a las aportaciones de Sun (15; 16; 17; 18), la base teórica general del modelo computacional de este trabajo.

1.3 Motivación y objetivos

Este trabajo parte de la formulación de las ecuaciones que gobiernan el modelo 1-dimensional en hemodinámica, a partir de las cuales se obtienen las propias del modelo 0-dimensional.

La motivación de utilizar un modelo 0-dimensional, frente a uno tridimensional, se debe a que la longitud total de los vasos sanguíneos sistémicos es de aproximadamente $97 \cdot 10^3$ km (7). Por tanto, el desarrollo de un modelo tridimensional del circuito sanguíneo completo es inabarcable. Ante este problema, un compromiso adecuado es el proporcionado por el llamado *problema geométrico a escala múltiple*. Este se basa en utilizar modelos 1-dimensionales en los principales vasos sanguíneos, modelos 0-dimensionales para los microvasos y modelos FSI 3-D (Interacción fluido-estructura) para ciertas zonas de interés, tales como órganos. Sin embargo, la formulación de este modelo solo contempla la formulación 0-dimensional, ya que, esta permite trabajar con ecuaciones diferenciales ordinarias que pueden resolverse con métodos numéricos mucho más simples que las diferenciales parciales propias de la formulación 1-dimensional. Evitando también así los problemas de discontinuidad propios de las condiciones de contorno de la formulación 1-dimensional.

Pese a estas ventajas, la formulación 0-dimensional también plantea dificultades. Entre ellas se encuentra el hecho de que se debe asegurar la propagación de la onda sin causar errores excesivos en lo que respecta a la disipación. Los cuales se reflejan en la amplitud y en la dispersión, y se manifiestan en la fase (3). Así, el gran nivel de abstracción espacial que conlleva el modelo 0-dimensional hace que los parámetros propios sean susceptibles de varios ajustes hasta encontrar los que se adecuan a los datos del paciente, y en ocasiones, sin una justificación fisiológica tras ello.

De la idea fundamental de la formulación 0-dimensional subyace el problema de que las propiedades hemodinámicas sean promediadas. Para evaluar, mediante este programa, el comportamiento del sistema bajo diferentes condiciones fisiológicas y patológicas comunes, se comprueba que el programa es capaz de adecuarse a individuos que presentan disfuncionalidades cardiopulmonares. Concretamente se analizan casos de: hipertensión pulmonar, variaciones en el funcionamiento pulmonar estandar debido a intervenciones quirúrgicas en pacientes con cáncer de pulmón y casos de tromboembolismo pulmonar leve y severo. Para que el modelo sea capaz de predecir resultados correctos en estos casos se modelizan los pulmones como una red fractal finita, lo que permite utilizar relaciones fractales.

2 Formulación matemática del modelo

2.1 Ecuaciones fundamentales de la formulación 0-D

En esta sección se obtienen las ecuaciones fundamentales de la formulación 0-dimensional a partir del desarrollo de las leyes de conservación de la masa, ec. 2.1, y del momento lineal, ec. 2.2, de la formulación 1-dimensional.

$$\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} = 0 \quad (2.1)$$

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{Q^2}{A} \right) = -\frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} + \frac{f}{\rho} \quad (2.2)$$

Siendo $A = A(x, t)$ el área transversal del vaso, $Q = Q(x, t)$ el caudal, ρ la densidad y f la fuerza de fricción por unidad de longitud: $f = -\beta\pi\mu\frac{Q}{A}$, donde μ es la viscosidad dinámica de la sangre, β es una constante que depende de la forma del perfil de velocidad, que a su vez depende del modelo reológico. Y $P = P(x, t)$ la presión, que se define como la suma de la presión externa, $P_e(x, t)$, y la presión transmural, P_{tr} : $P(x, t) = P_e(x, t) + P_{tr}$ (4; 9). La presión transmural es de la forma: $P_{tr} = K(x)\phi(A) + P_0$, siendo P_0 la presión de referencia y $K(x)$ una función positiva del módulo de Young y el grosor de la pared. Para obtener las ecuaciones propias de la formulación 0-dimensional, la presión, el caudal y el área de la sección transversal se promedian sobre l , la longitud del vaso ($l = |x_{out} - x_{in}|$):

$$\hat{\psi}(t) = \frac{1}{l} \int_{x_{in}}^{x_{out}} \psi(x, t) dx \quad (2.3)$$

Siendo $\psi(x, t) = A(x, t)$ en la ecuación 2.3 y utilizando la ecuación de continuidad, ec. 2.1, obtenemos la expresión:

$$\frac{d\hat{A}}{dt} + \frac{Q_{out} - Q_{in}}{l} = 0 \quad (2.4)$$

Para el caso de $\psi(x, t) = Q(x, t)$ en la ecuación 2.3 no solo se necesita la ecuación de

momento, ec. 2.2, también se deben realizar las siguiente hipótesis: que el término de advección sea despreciable frente al resto de términos y que las variaciones de área y velocidad de la onda sean insignificantes en comparación con los cambios de presión y caudal. Obteniendo así la siguiente expresión:

$$\frac{d\hat{Q}}{dt} = \frac{1}{\frac{\rho l}{A}} \left(P_{in} - P_{out} - \frac{\beta \pi \mu l}{A^2} \hat{Q} \right) \quad (2.5)$$

Siendo \hat{A} y \hat{Q} el promedio espacial del área y del caudal, respectivamente.

Conviene tener ecuaciones en términos del caudal y de la presión del vaso (9). Por lo que el primer término de la ecuación 2.4 se debe escribir en terminos de presión. Sabiendo que la velocidad de onda c es de la forma:

$$c = \sqrt{\frac{A}{\rho} K \frac{d\phi}{dt} \frac{dt}{dA}} \quad (2.6)$$

Se obtiene que: $\frac{d\hat{A}}{dt} = \frac{A}{\rho c^2} \frac{d\hat{P}}{dt}$. Siendo ahora posible transformar las ecuaciones 2.4 y 2.5 en un sistema para las variables (\hat{P}, \hat{Q}) :

$$\frac{d\hat{P}}{dt} = \frac{Q_{in} - Q_{out}}{C}, \quad \frac{d\hat{Q}}{dt} = \frac{1}{L} (P_{in} - P_{out} - \mathbb{R} \hat{Q}) \quad (2.7)$$

donde \mathbb{R} , L y C son:

$$\mathbb{R} = \frac{\beta \pi \mu l}{A^2}, \quad L = \frac{l \rho}{A}, \quad C = \frac{l A}{\rho c^2} \quad (2.8)$$

Este desarrollo puede encontrarse con mayor detalle en el anexo A.

2.2 Analogías entre el flujo sanguíneo y los circuitos eléctricos

Los parámetros de la ecuación 2.8 son análogos a la resistencia, inductancia y capacitancia de los circuitos eléctricos y, en consecuencia, un vaso sanguíneo puede representarse análogamente como un circuito $\mathbb{R}LE$, siendo $E = C^{-1}$ la elastancia. Así, la presión equivale al voltaje, el caudal a la corriente y el volumen a la carga eléctrica. De modo que se trabaja en términos de diferencias de presión (voltaje).

- **Resistencia (\mathbb{R}), viscosidad del fluido:** La resistencia al flujo a través del vaso

sanguíneo se debe a la fricción viscosa entre la pared del mismo y el fluido. Así, la condición de contorno antideslizante en la pared del vaso y las propiedades viscosas de la sangre quedan incluidas en la formulación 0-dimensional en forma de elementos resistivos (3). Entonces, es posible definir la resistencia al flujo como el esfuerzo cortante que actúa sobre el área transversal del vaso como:

$$\mathbb{R} = \frac{\Delta P_{\mathbb{R}}}{Q} \quad (2.9)$$

Siendo sus dimensiones $[Longitud^{-4} * Tiempo^{-1} * Masa]$. Y usando la definición de caudal y de diferencia de presión de Poiseuille se puede reescribir como:

$$\mathbb{R} = \frac{\beta \pi \mu L}{A^2} \quad (2.10)$$

donde $\Delta P_{\mathbb{R}}$ es la diferencia de presión requerida para mantener el flujo pese a la resistencia viscosa. Siendo esta la expresión que obtuvimos en el apartado anterior, ecuación 2.8. Se muestra que la resistencia a fluir depende fuertemente del área, por lo tanto, la mayor caída de presión de todo el sistema cardiovascular ocurre en los vasos de menor radio, en la microcirculación.

- **Inductancia (L), inercia del fluido:** La pulsatilidad del flujo sanguíneo hace que la presión que impulsa el flujo cambie de manera oscilatoria. Por lo que la masa sanguínea se acelera y desacelera en el tiempo. Sin embargo el fluido no responde inmediatamente a estos cambios. A este efecto se le conoce como *inercia*, cuyo análogo eléctrico es la inductancia. Y a diferencia de la resistencia viscosa, la inductancia solo aparece cuando hay un cambio temporal en el caudal. La inercia de los fluidos, por lo tanto, evita cambios abruptos en la velocidad de flujo a través del vaso, y desde una perspectiva numérica, reduce las oscilaciones en los patrones generados de ondas de flujo. Siendo así, la fuerza requerida proporcional a la tasa de cambio del caudal:

$$\Delta P_L = L \frac{dQ}{dt} \quad (2.11)$$

Siendo el valor de L el que ya obtuvimos en la ecuación 2.8, y sus dimensiones $[Longitud^{-4} * Masa]$.

El efecto de la inercia del fluido es, por lo tanto, hacer que el flujo necesite una cierta cantidad de tiempo para alcanzar un estado estable. Cuanto mayor es el efecto de la inercia, más tarda el flujo en alcanzar un estado estable. Y la diferencia de presión

total (ΔP) necesaria para impulsar el flujo del vaso sanguíneo en presencia de un cambio en el caudal es la suma de la diferencia de presión necesaria para superar la fuerza de resistencia debida a la inductancia (ΔP_L), y la diferencia de presión necesaria para vencer la fuerza de resistencia debida a la viscosidad ($\Delta P_{\mathbb{R}}$):

$$\Delta P = \Delta P_L + \Delta P_{\mathbb{R}} \quad (2.12)$$

- **Capacitor (C), elasticidad de la pared del vaso:** Hasta este punto se ha trabajado suponiendo que las paredes de los vasos sanguíneos son rígidas. El tener en cuenta su elasticidad hace que se tengan que tener en cuenta los posibles cambios de volumen, esto se hace gracias a la capacitancia (análogo al efecto de un condensador en un circuito, pero acumulando volumen en vez de carga eléctrica). Además, hay un segundo efecto, ya que en un vaso elástico se produce un cambio local de presión que se propaga como una cresta de onda por el vaso a una velocidad finita, conocida como velocidad de onda. Mientras que en un vaso rígido un cambio local de presión tiene un efecto instantáneo en todo el vaso.

Pese a que estos dos efectos anteriores son debidos a la elasticidad de la pared del vaso, pueden ser tratarlos por separado de manera independiente. Así, se explica el efecto de la capacitancia que es el que resulta de mayor relevancia en el modelo. Este puede ser modelado como el flujo en un vaso rígido con un globo en un extremo, figura 2.1 (20):

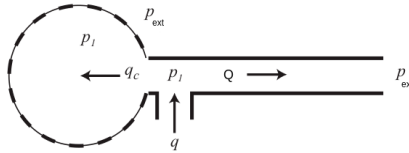


Figura 2.1: El efecto de la capacitancia (20).

La capacitancia permite conocer el aumento de volumen. Cuando se produce un aumento de presión se produce una acumulación de sangre en una región vascular que hace aumentar el diámetro del vaso. Así la capacitancia se define como:

$$C = \frac{dV}{d(\Delta P)} \quad (2.13)$$

Siendo sus dimensiones $[Longitud^4 * Tiempo^2 * Masa^{-1}]$. Cabe señalar que esta expresión enfatiza en que no es la diferencia de presión ΔP la que produce el

cambio en el volumen, sino un cambio en esa diferencia de presión.

Como se está trabajando en términos de presión y caudal (ecuaciones 2.7) conviene trabajar la inversa de esta variable, la elastancia E , y por tanto una expresión de la presión:

$$d(\Delta P) = \frac{dV}{C} = EdV \quad (2.14)$$

En este punto conviene indicar que una diferencia básica entre el sistema arterial y el venoso radica en que las arterias presentan un comportamiento más rígido que las venas. Y por tanto estas últimas tienen asociados unos valores de capacitancia mayores.

Además de estos efectos se ha de incluir la pérdida de energía asociada al cambio de volumen en la pared de los vasos sanguíneos (compartimento elástico). Esto se hace mediante un nuevo elemento, la viscoelastancia (Ω). Además, la zona cardíaca tiene un comportamiento muy característico, por lo que se tiene que añadir una resistencia que lo tenga en cuenta. La cual tendrá un valor de cero para el resto de vasos sanguíneos.

- **Viscoelastancia, Ω :** La pérdida de energía debido a la resistencia que ejerce el vaso a cambiar su volumen se expresa como:

$$\Delta P_{\Omega} = \Omega \frac{dV}{dt} \quad (2.15)$$

Siendo Ω el coeficiente de viscoelasticidad de la pared cardíaca, y sus dimensiones $[Longitud^4 * Tiempo^{-1} * Masa]$. Este término vale uno en caso de compartimento vascular, ya que se trata de una resistencia lineal. Mientras que para modelar una cámara de contracción, Ω debe tomar un valor que incluya las propiedades viscoelásticas de los vasos (14), para mayor detalle se puede remitir al anexo B. Esto hace que los modelos 0-dimensionales sean especialmente sensibles a las funciones de elastancias.

Es evidente así, que la elastancia y la viscoelastancia son términos íntimamente relacionados en hemodinámica, ya que tan importante es tener en cuenta la deformación de los vasos como la tendencia de los mismos a recuperar su forma original.

- **Modelo de la válvula, $b_{válvula}$:** Las siguientes expresiones se pueden obtener fácilmente suponiendo que un vaso, por el que circula un flujo viscoso, tiene una singularidad. Concretamente, que el diámetro del vaso disminuye en un lugar específico, lo que significa que la diferencia de presión a lo largo de la sección con el

diámetro más pequeño es diferente.

La relación presión-caudal a través de las válvulas cardíacas está dominada por una ley de potencias, que establece que la caída de presión causada por las separaciones a la salida de la válvula es proporcional al cuadrado de flujo:

$$P_{LV} - P_{LA} = \Delta P_{válvula} = b_{válvula} Q_{válvula} |Q_{válvula}| \quad (2.16)$$

donde $Q_{válvula}$ es el caudal que circula a través de la válvula, y la resistencia de la válvula, $b_{válvula}$ (denominada como b en el esquema 2.2) está dada por:

$$b_{válvula} = \frac{\rho}{2K_{dm}^2 a_{válvula}^2} \quad (2.17)$$

Con dimensiones de $[Longitud^{-7} * Masa]$. Siendo $a_{válvula}$ el área efectiva que es constante (y distinta de cero) durante la diástole, y con un valor muy próximo a cero durante la sístole, para mayor detalle se puede remitir al anexo B. K_{dm} es el coeficiente de descarga para la válvula (adimensional) y depende de la geometría del vaso y del número de Reynold, siendo este último: $Re = \frac{\rho d_{válvula} Q_{válvula}}{\mu A_{válvula}}$, donde $A_{válvula}$ es el área anatómica. El hecho de que en la ecuación 2.16 aparezca $Q_{válvula} |Q_{válvula}|$ en lugar de $Q_{válvula}^2$, implica que se aplica tanto a los flujos anterógrados como a los retrógrados.

Tras este análisis queda evidenciada la correspondencia entre el circuito sanguíneo y el eléctrico. Gracias a esta analogía es posible aplicar el análisis matemático, ya desarrollado, propio del análisis de circuitos eléctricos, para resolver el problema hemodinámico de una manera más sencilla. Se obtiene así que un vaso sanguíneo genérico puede ser modelizado como en la figura 2.2:

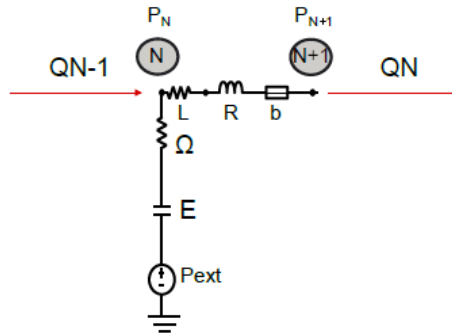


Figura 2.2: Circuito $\mathbb{R}LE$ con término viscoelástico y válvula.

Siendo Q_{N-1} el caudal que entra al nodo N y Q_N el caudal que sale del nodo $N + 1$. Considerando que el efecto de la viscoelastancia, de la presión externa y de la elastancia, puede definirse como la diferencia derivada temporal del volumen (mayor detalle anexo E), $\frac{dV_N}{dt}$.

Obtenemos que por conservación del caudal, se debe cumplir que: $Q_N = \frac{dV_N}{dt} + Q_{N-1}$.

El circuito eléctrico del sistema completo (para mayor detalle se puede remitir al anexo F) se obtiene modelando 10 vasos sanguíneos principales del cuerpo humano y las 4 cámaras sanguíneas del sistema cardiovascular (18) queda de la forma:

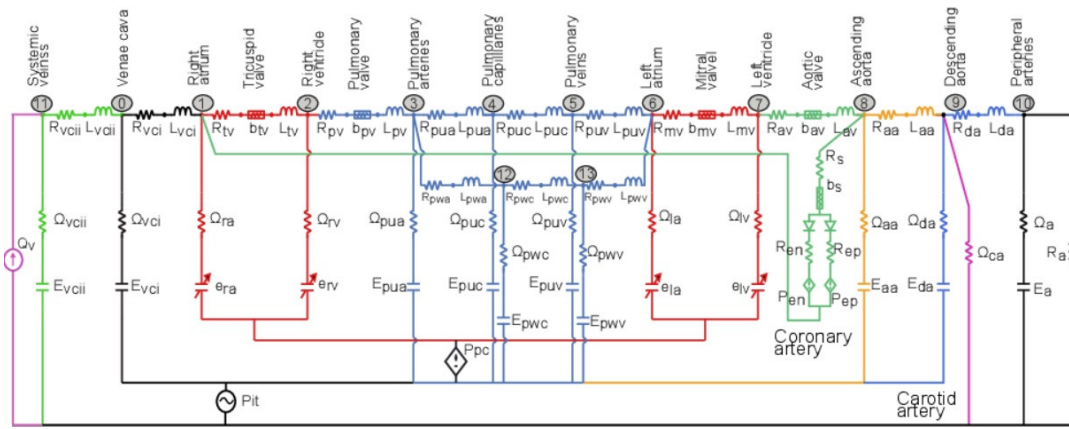


Figura 2.3: Analogía eléctrica del sistema cardiovascular. Siendo Q_v la fuente de flujo venoso, P_{it} la presión intratorácica y P_{pc} la presión provocada por el pericardio, anexo D.

Para analizar este circuito es necesario obtener expresiones de la presión y del volumen en función del caudal. Para ello se aplican: las leyes de tensión y de corriente de Kirchhoff, y el principio de conservación del caudal. Estas ecuaciones se discretizan temporalmente mediante la aplicación de un esquema de diferencias finitas de primer orden implícitas. Siendo estas las que se utilizan para el desarrollo computacional del modelo. Para mayor detalle remítase al anexo E.

En este trabajo son particularmente importantes nodos 3, 4 y 5 de este circuito, ya que es lo que corresponde al sistema cardiopulmonar. Concretamente, es posible analizar las disfuncionalidades cardiopulmonares nombradas anteriormente (apartado 1.3) centrándose únicamente en la resistencia R_{puc} del nodo 4.

2.3 Modelización pulmonar mediante el uso de relaciones fractales

La descripción pulmonar mediante relaciones fractales es posible ya que el sistema sanguíneo pulmonar se ajusta a la propiedad de auto-semejanza en los cambios de escala (11). Así, conociendo los valores característicos de las arterias pulmonares principales es posibles representar, mediante un diagrama de árbol, el resto de vasos arteriales que derivan de estos. Respecto a las venas pulmonares, excepto las principales, son topológicamente análogas a sus equivalentes arteriales (mismo número de bifurcaciones y de vasos terminales). Esto hace que sea posible modelar el árbol venoso pulmonar como una imagen especular del árbol arterial pulmonar, imagen 2.4:

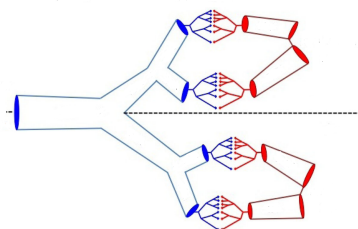


Figura 2.4: Las arterias aparecen representadas en color azul y las venas en rojo. La arteria pulmonar principal se divide en las arterias pulmonares derecha e izquierda y cada una de estas se divide en otras dos, las cuales tienen su correspondiente vena (11).

Para la modelización de la estructura de árbol, que representa las arterias y venas secundarias, se necesitan dos relaciones fractales. Una relación de radios, que relacione el radio del vaso primordial con el de sus vasos descendientes y otra de asimetría, que cuantifique la diferencia entre los radios de los vasos hijos. Esta segunda resulta complicada si se quieren ramificaciones de más de dos vasos. Sin embargo, para el caso de que cada vaso se divida en dos nuevos vasos hijos, es directamente:

$$\gamma = \frac{R_2^2}{R_1^2} \quad (2.18)$$

Siendo R_i ($i=1,2$) el radio de las venas hijas. Y γ el factor de asimetría. Gracias a datos experimentales (5) se sabe que el valor de γ es 0.43 y que la relación entre longitud y radio es igual a 2.55 para la zona pulmonar.

Para la obtención de relación de radios es necesaria la ley de Murray. Esta se basa en que los sistemas vasculares se caracterizan por un funcionamiento óptimo, lo que equivale a

que el flujo de sangre en los vasos sanguíneos se produce con el menor trabajo biológico¹ posible. Se trata así de un problema de optimización en el que aparecen dos factores antagónicos principales. Para evidenciar la importancia de estos factores se compara el coste energético del flujo sanguíneo en vasos pequeños (de menor radio) y en vasos grandes: En los vasos de mayor radio el coste energético necesario para realizar el transporte disminuye (la fricción es menor), pero el volumen de sangre total en el sistema también es mayor, y la sangre requiere de soporte metabólico (es decir requiere un aporte de nutrientes del resto del organismo mayor). En cambio, en vasos pequeños, el trabajo para transportar la sangre a través de ellos es muy elevado. Así, la ley de Murray trata de determinar si existe un compromiso óptimo entre la energía requerida para superar la resistencia viscosa de la sangre y la energía metabólicamente requerida para mantener el volumen de sangre y tejido del vaso involucrado en el flujo. Llegando así a la conclusión de que el trabajo total, E , involucrado en el funcionamiento de una sección de un vaso sanguíneo, debe ser mínimo con respecto al radio del mismo. Este trabajo viene dado por la expresión:

$$E = \Delta PQ + bVol \quad (2.19)$$

El primer término de la derecha representa el trabajo que se necesita realizar para superar la fricción del vaso. Siendo ΔP la diferencia de presión entre los dos extremos de dicho vaso. El segundo es el trabajo realizado para mantener el volumen de sangre en el vaso sanguíneo. E tiene dimensiones de trabajo siendo sus unidades [erg/sec]² y b , que es una constante, debe tener dimensiones de [ergs/cc. sec]. Por último, Vol es el volumen del vaso.

Para un flujo laminar, y suponiendo las paredes del vaso rígidas, es posible utilizar la ley de Hagen–Poiseuille para obtener directamente la diferencia de presión entre los extremos y así obtener la expresión del trabajo:

$$\Delta P = \frac{Q}{r^4} \frac{8l\mu}{\pi} \quad (2.20)$$

$$E = \frac{Q^2}{r^4} \frac{8l\mu}{\pi} + b\pi lr^2 \quad (2.21)$$

Como la condición para que el sistema sea lo más económico posible es que el trabajo total, E , sea un mínimo, se debe derivar la ec.2.21 respecto a r e igualar el resultado a

¹ El término trabajo biológico hace referencia tanto al trabajo para el transporte como al mantenimiento.

²1 [W] = 10000000 [erg/sec.]

cero. Obteniendo así la siguiente expresión del caudal:

$$Q = \frac{\pi}{4} \sqrt{\frac{b}{\mu}} r^3 \quad (2.22)$$

Aplicando la conservación de la masa a un circuito de un vaso de referencia (R_0), vaso primordial, que se divide en j vasos, se obtiene la siguiente relación de caudales $Q_0 = \sum_{i=1}^j Q_i$ y por tanto, de radios:

$$R_0^3 = \sum_{i=1}^j R_i^3$$

Concretamente se particulariza para el caso de interés, $j=2$: $R_0^3 = R_1^3 + R_2^3$

Sin embargo, las hipótesis anteriores parecen demasiado restrictivas para el flujo sanguíneo. De modo que, a continuación, se realiza un desarrollo general, para lo cual se debe empezar obteniendo la forma de ΔP sin recurrir a la ecuación de Hagen–Poiseuille. Para ello, se trabaja en coordenadas cilíndricas y suponiendo que el flujo a través de un vaso de radio R y longitud l , cuya velocidad solo tiene componente no nula en el eje longitudinal del vaso, y esta no es función del tiempo. Para ver qué forma tiene esta velocidad, se desarrolla la ecuación de movimiento del fluido en este eje:

$$\frac{\partial P}{\partial z} = \mu \frac{1}{r} \frac{\partial(r \frac{\partial v_z}{\partial r})}{\partial r} + \rho g \quad (2.24)$$

Integrando esta ecuación, despreciando el efecto de la gravedad y sabiendo que $\tau_{rz} \equiv \tau_{zr} = -\mu(\frac{\partial v_z}{\partial r} + \frac{\partial v_r}{\partial z})$ es la única componente no nula del tensor de esfuerzo cortante en coordenadas cilíndricas, se llega a la expresión:

$$\tau_{rz} = \frac{\Delta P}{2l} r + \frac{cte}{r} \quad (2.25)$$

La constante solo puede valer cero ya que esta componente debe tener un valor finito también para $r=0$.

Para describir el fenómeno viscoelástico de los vasos sanguíneos se emplean dos elementos: el muelle, el cual si está sometido a un esfuerzo τ_{rz} sufre una deformación $\epsilon = \frac{\tau_{rz}}{E}$, siendo E la constante de rigidez del muelle. Y el amortiguador, siendo la tensión de este proporcional a la velocidad de deformación: $\tau_{rz} = \eta(\dot{\epsilon})\dot{\epsilon}$. Con $\dot{\epsilon} = \frac{dv_z(r)}{dr}$ y η es el coeficiente de viscosidad, el cual para fluidos newtonianos η es la viscosidad dinámica, μ .

Sin embargo, para fluidos no-newtonianos se utiliza el concepto de viscosidad aparente, que es la que tendría un fluido newtoniano cuya recta pasara por el mismo punto del reograma (representación gráfica de su comportamiento tensión/deformación), por lo que se utiliza η para mantener la generalidad.

De modo que, para un fluido puramente viscoso es posible expresar la componente del tensor de esfuerzo cortante no nula como en la ecuación 2.25. Usando la ley de la potencia, o ecuación de Ostwald de Waele, se obtiene una relación entre el esfuerzo de corte (τ) y la velocidad de deformación ($\dot{\epsilon}$) como una línea recta sobre un intervalo de velocidad de cizallamiento, es decir $\tau = m\dot{\epsilon}^n$, de modo que: $\eta = m\dot{\epsilon}^{n-1}$, siendo $n < 1$ para el caso de la sangre. Con estas relaciones ya se puede obtener la relación de la velocidad:

$$v_z(r) = \left(\frac{\Delta P}{2lm}\right)^{1/n} \frac{R}{1 + 1/n} \left(1 - \left(\frac{r}{R}\right)^{1+1/n}\right) \quad (2.26)$$

Siendo R el valor anatómico del radio, el cual es constante. De modo que el caudal es directamente:

$$Q = \int_0^{2\pi} \int_0^R r v_z(r) \cdot dr \cdot d\theta = \left(\frac{\Delta P R}{2lm}\right)^{1/n} \frac{\pi R^3}{3 + 1/n} \quad (2.27)$$

Despejando la diferencia de presión se obtiene la siguiente expresión:

$$\Delta P = \frac{Q^n}{R^{3n+1}} \Psi \quad (2.28)$$

Siendo $\Psi = \frac{2lm(3 + 1/n)^n}{\pi^n}$. A esta ecuación se le añade el subíndice j en las variables pertinentes para poder introducir la estructura de árbol:

$$\Delta P_j = \Psi_j \frac{Q_j^n}{R_j^{3n+1}} \Rightarrow E_j = a_j \Psi_j \frac{Q_j^{a+1}}{R_j^b} + b_j \pi l_j R_j^2 \quad (2.29)$$

Se ha realizado el cambio a los parámetros a y b que son función de las propiedades del fluido: $a = n$ y $b = 3n + 1$ (19). Como la condición para que el sistema sea lo más económico posible es que el trabajo total, E , sea un mínimo, hay que derivar E , respecto al radio. Al diferenciar e igualar a cero, se obtiene:

$$\frac{\partial E_j}{\partial R_j} = -b a_j \Psi_j \frac{Q_j^{a+1}}{R_j^{b+1}} + 2 b_j \pi l_j R_j = 0 \quad (2.30)$$

De aquí se despeja el caudal, obteniendo:

$$Q_j = C' R_j^{\frac{b+2}{a+1}} \quad (2.31)$$

Definiendo la variable ξ como: $\xi = \frac{b+1}{a+1}$ y aplicando la conservación de la masa a un circuito de un vaso de referencia (R_0), vaso primordial, que se divide en j vasos, se obtiene la ecuación 2.23 y así llegamos a la relación de radios buscada, ya que la constante C' desaparece:

$$R_0^\xi = \sum_{i=1}^j R_i^\xi$$

Para $j=2$, i.e. cada vaso padre se divide en dos vasos: $R_0^\xi = R_1^\xi + R_2^\xi$. Respecto al valor de ξ , gracias a la literatura (11) se sabe que debe ser: $2,33 \leq \xi \leq 3$ siendo el mínimo el caso de flujo turbulento y 3 el caso de flujo laminar obtenido anteriormente, ecuación 2.23. Concretamente, el valor más adecuado para simular flujo circulatorio es $\xi = 2,76$ [Pollanen 1992; Suwa et al., 1963; Uylings 1977] (5). Así, se analiza en la sección siguiente si los resultados varían mucho de realizar la aproximación de Poiseuille y utilizar la relación de potencias cúbicas, a no hacerlo y utilizar el valor $\xi = 2,76$.

3 Resultados computacionales

Se realiza un programa que calcula dicha estructura jerárquica cumpliendo las relaciones de radios, de asimetría y de longitud/radio de la sección anterior. A cada rama se le asocia una resistencia, de manera que es posible calcular la resistencia equivalente de la estructura pulmonar. Esta resistencia equivalente es la resistencia R_{puc} , de la figura 2.3. Por lo que para analizar distintos casos de patologías pulmonares solo se tiene que sustituir el valor de esta resistencia por el valor que nos da el programa, que será distinto para las diversas anomalías cardiopulmonares. Concretamente los cálculos se realizan con una jerarquía de árbol de cuatro generaciones de vasos, i.e. 15 nodos, ya que este es un compromiso adecuado entre la complejidad de la estructura y la correcta representación de la realidad.

Para poder comparar los resultados obtenidos se empezará trabajando con condiciones cardiopulmonares estandar, en las que el valor de la resistencia es de $R_{puc} = 0,0400$ $[mmHg \cdot s \cdot ml^{-1}]$ (18). Así, se obtienen las siguientes gráficas, figuras 3.1 y 3.2, que coinciden en forma y valores con los valores bibliográficos de Sun et al., 1997 (18):

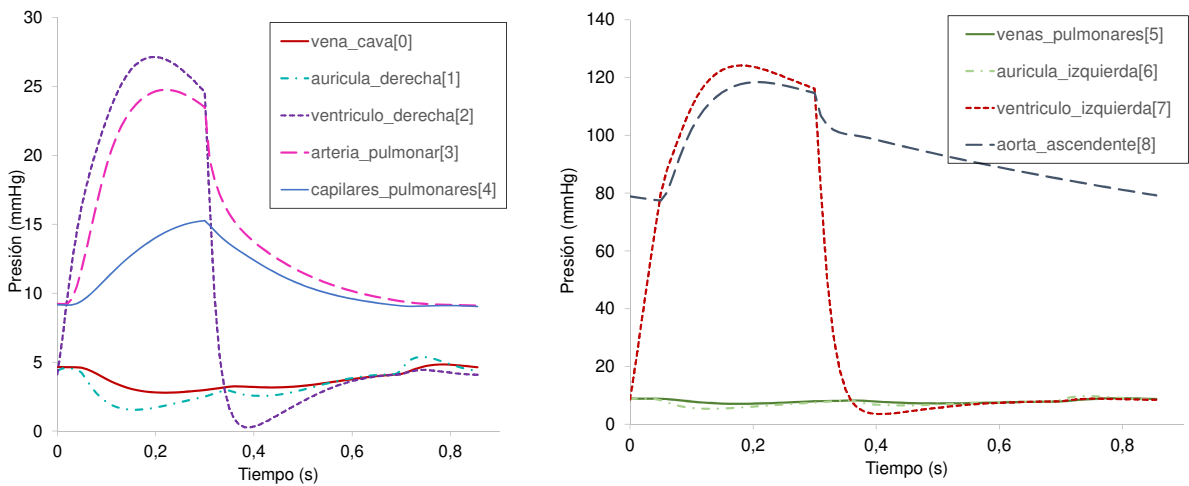


Figura 3.1: Curvas de presión para personas con sistemas pulmonares estandar, con $R_{puc} = 0,0400$ $[mmHg \cdot s \cdot ml^{-1}]$.

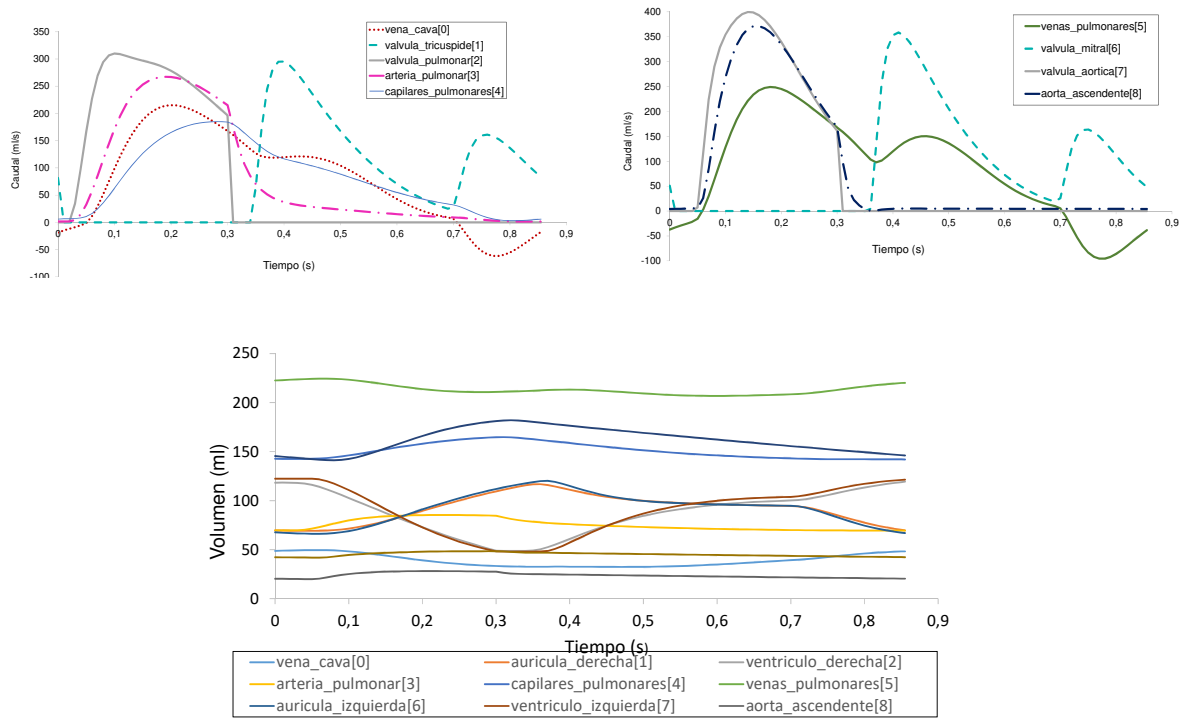


Figura 3.2: Curvas de caudal y volumen para personas con sistemas pulmonares estandar, con $R_{puc} = 0,0400 [mmHg \cdot s \cdot ml^{-1}]$.

A continuación se calcula la resistencia equivalente correspondiente a los siguientes casos:

- Caso 1- Hipertensión pulmonar: Se produce cuando los vasos sanguíneos de los pulmones se estrechan, haciendo que el transporte de sangre sea menor y por tanto aumente la presión. Esto se representa por un árbol jerárquico en el que la resistencia vaya aumentando conforme aumenta la generación de hijos. Obteniendo así que $R_{puc} = 0,0806 [mmHg \cdot s \cdot ml^{-1}]$.
- Caso 2- Disfuncionalidades por cáncer de pulmón: En este caso analizamos el caso de una persona a la que se le ha estirpado un lóbulo pulmonar o un pulmón entero. Concretamente se simula el caso de una persona a la que se le ha estirpado la mitad de un pulmón, dándole un valor infinito a la resistencia de una rama hija de segunda generación. Obteniendo así que $R_{puc} = 0,0893 [mmHg \cdot s \cdot ml^{-1}]$.
- Caso 3- Tromboembolismo pulmonar: Esta patología se caracteriza porque los pacientes que la sufren tienen una zona pulmonar que no recibe sangre venosa. Este tipo de enfermedad puede tener consecuencias cardiopulmonares leves o graves. Se clasifica como leve (caso 3-a) si la zona pulmonar afectaba es pequeña, incluso si la

obstrucción fuera total. Esto, en el modelo, equivale a que el valor de 2 resistencias de última generación sea infinito ($R_{puc} = 0,0467 [mmHg \cdot s \cdot ml^{-1}]$). Mientras que se clasificará como grave (caso 3-b) cuando además de esas dos resistencias de valor infinito, el resto de resistencias de última generación tengan un valor un poco mayor a lo habitual ($R_{puc} = 0,0564 [mmHg \cdot s \cdot ml^{-1}]$).

Obteniendo así las siguientes gráficas, pueden encontrarse estas y otras en el anexo G:

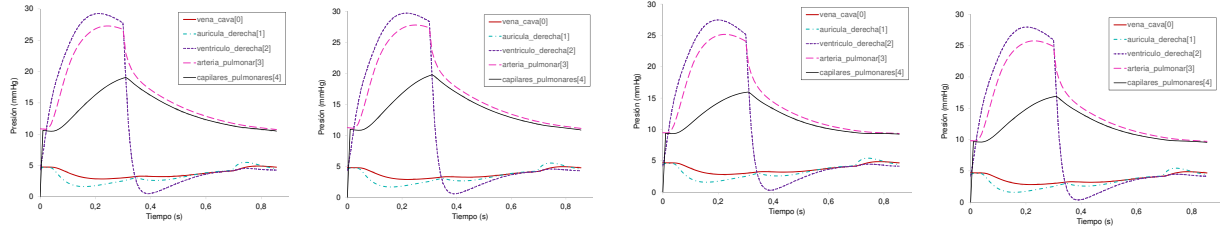


Figura 3.3: Curvas de presión arterial para los casos 1, 2, 3a y 3b, respectivamente.

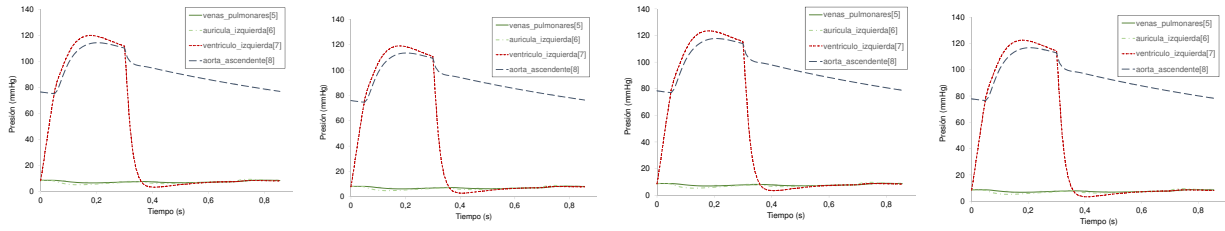


Figura 3.4: Curvas de presión venosa para los casos 1, 2, 3a y 3b, respectivamente.

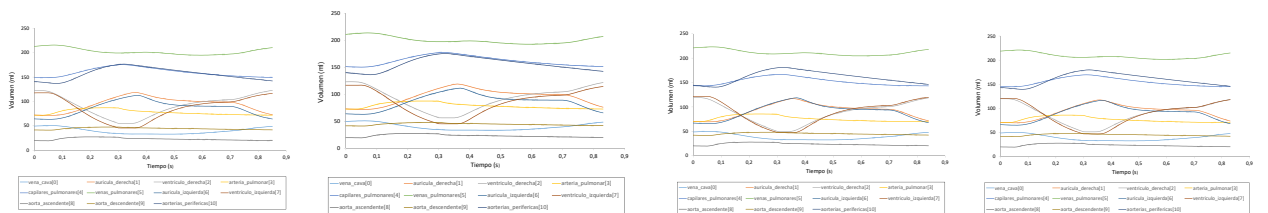


Figura 3.5: Curvas de volumen para los casos 1, 2, 3a y 3b, respectivamente.

En las gráficas de la imagen 3.3 se puede ver como la presión arterial (curva rosa) es superior a 25mmHg en los casos de hipertensión y cáncer pulmonar. Y próxima a este valor en los casos de tromboembolismo severo. Esto es un resultado esperado ya que los pacientes con hipertensión pulmonar u obstrucciones severas presentan valores de presión arterial iguales a superiores a 25mmHg. Respecto a las gráficas de 3.4, es posible ver

como la presión de ciertas curvas disminuye ligeramente al aumentar la resistencia R_{puc} , sin embargo la importancia de estas gráficas es comprobar que la forma de las curvas sigue siendo la misma. Respecto a las curvas de volumen de la figura 3.5, estas son consistentes con respecto a las variaciones en las gráficas de caudal y presión.

Para poder observar con mayor claridad la diferencia de las curvas de presión mostradas, se van a representar los casos 2 y 3a (que son los que mayor diferencia presentan, siendo el resto casos intermedios) en las siguientes gráficas:

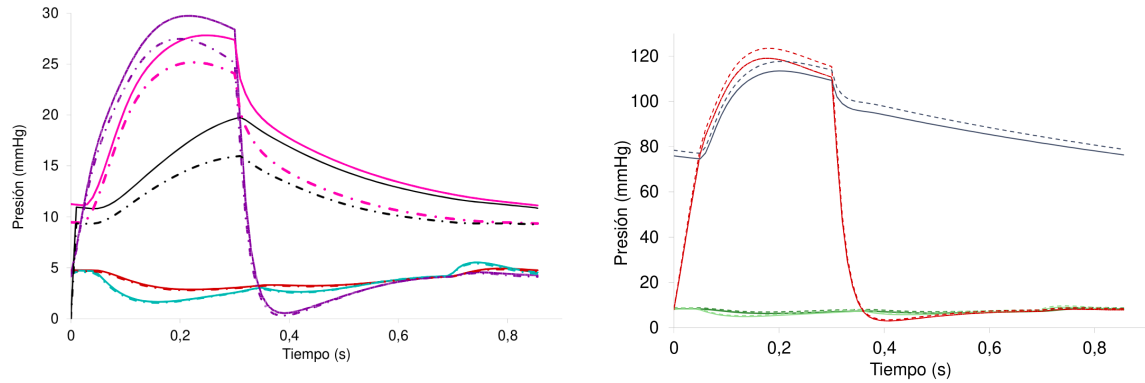


Figura 3.6: Curvas de presión arterial y venosa, respectivamente, para el caso 2 (curvas continuas) y para el caso 3a (curvas discontinuas).

Así, se ve que las curvas de la presión en la vena cava (curva roja) y en la aurícula derecha (curva turquesa) de la primera imagen empezando por la izquierda, no varían al cambiar el valor de la resistencia. Lo mismo ocurre para el caso de las venas pulmonares (curva verde-azul) y la aurícula izquierda (curva verde), que permanecen constantes mientras el resto de curvas varían, esta vez aumentando ligeramente al disminuir la resistencia. Respecto a las curvas de caudal, de nuevo, se van a representar los casos 2 y 3a:

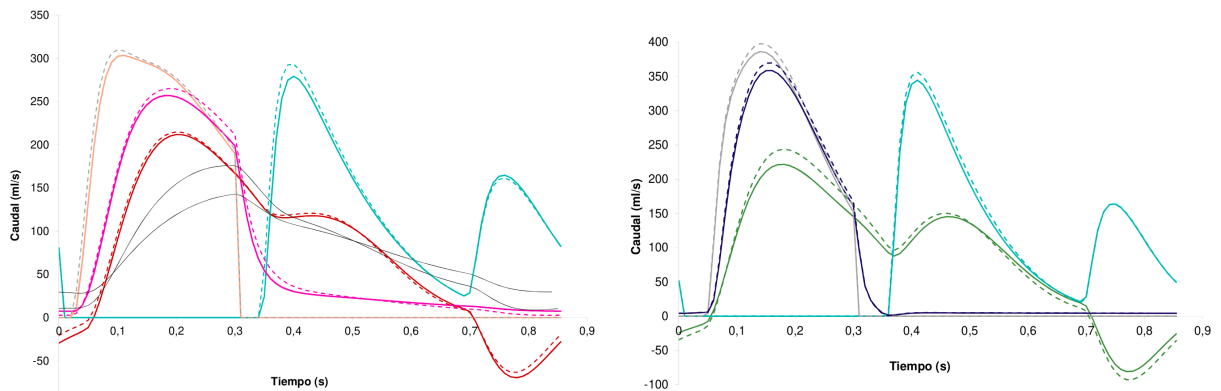


Figura 3.7: Curvas de caudal arterial y venoso, respectivamente, para el caso 2 (curvas continuas) y para el caso 3a (curvas discontinuas).

En ambos casos las variaciones son pequeñas, excepto para los capilares venosos (curva negra), pero a diferencia del caso de las gráficas de presión, figura 3.6, aquí todas las curvas se ven ligeramente modificadas. Sin embargo, al igual que con las imágenes de la gráfica 3.4 lo relevante de estas es comprobar que la forma de las curvas sigue siendo la misma. Lo cual si ocurre.

Finalmente se quiere ver si los resultados en las resistencias varían mucho de utilizar $\xi=2.76$, ecuación 2.32, a utilizar la ley de potencias, ecuación 2.23. Para ello se obtienen los siguientes errores relativos al comporar los valores de las resistencias obtenidos al dar valores de $\xi=3$ con los dados anteriormente ($\xi=2.76$):

Caso modelizado	Error relativo %
Hipertensión pulmonar	9.7
Cirujía pulmonar	9.7
Tromboembolismo pulmonar leve	9.5
Tromboembolismo pulmonar severo	10.1

De modo que el error es aceptable, por tanto, sería una aproximación razonable utilizar la ecuación de Poiseulle y trabajar con $\xi=3$.

4 Conclusiones

En primer lugar cabría señalar que pese al bajo coste de cálculo y las simplificaciones de los modelos 0-dimensionales vemos que es posible ampliar su rango de aplicación de manera sencilla. El hecho de ser capaz de adaptar el modelo a distintas patologías cardiopulmonares a través de variaciones en el valor de la resistencia de los capilares permite mantener el bajo coste computacional del modelo.

Al ser los resultados coherentes hemos visto que efectivamente es posible aplicar relaciones fractales para el cálculo de la estructura pulmonar. Aunque cabría señalar que los resultados serían bastante similares si en vez de trabajar con la relación de radios generaliza se hubiera trabajado con la relación de radios de potencia cúbica. Sin embargo, esta conclusión no puede ser extrapolada a modelos 1-dimensionales, en los que esto sí produce mayores diferencias en los resultados.

La modelización pulmonar mediante fractales tiene otros enfoques además del seguido. Una manera más sofisticada de resolver el problema podría ser trabajar con ángulos de ramificación típicos, concretamente estos métodos se basan en que «el ángulo de ramificación más favorable es el ángulo cuyo coseno es igual a la relación de la pérdida de energía que sufre la sangre en el vaso principal en comparación con una rama de la misma longitud». Sin embargo este enfoque sólo complicaría el cálculo sin aportarnos información extra ya que no estamos trabajando con la fuerza como variable fundamental, pero puede resultar muy interesante en modelos dimensionales que si lo hagan.

Bibliografía

- [1] Bustamante, J and Valbuan, J, Biomecánica cardiocirculatoria: análisis y modelado cardiovascular, Rev. Col. Cardiol Vol 10 (2003) 229–239.
- [2] Cecil D. Murray, 1926. The physiological principle of minimum work. I. Vol 12. 207-215.
- [3] Formaggia, L., Quarteroni, A., & Veneziani, A. (Eds.). (2010). Cardiovascular Mathematics: Modeling and simulation of the circulatory system (Vol. 1). Springer Science & Business Media.
- [4] Huang, P. G., Muller, L. O. 2015. Simulation of one dimensional blood flow in networks of human vessels using a novel TVD scheme. International journal for numerical methods in biomedical engineering, 31(5).
- [5] Jonathan P. Mynard, Joseph J. Smolich, 2015. One dimensional haemodynamic Modeling and wave dynamics in the entire adult circulation. 4–6.
- [6] Levick, J Rodney, An introduction to cardiovascular physiology. Butterworth-Heinemann.
- [7] Loe, Matthew J and Edwards, William D, A light-hearted look at a lion-hearted organ (or, a perspective from three standard deviations beyond the norm) Part 1 (of two parts), Cardiovascular Pathology Vol 13 (2004) 282–292.
- [8] Mueller, L.O., Toro, E.F., 2013. Well-balanced high-order solver for blood flow in networks of vessels with variable properties. Int. J. Numer. Methods Biomed. Eng. 29, 1388-1411.
- [9] Müller, L. O., Toro, E. F. (2014). A global multiscale mathematical model for the human circulation with emphasis on the venous system. International journal for numerical methods in biomedical engineering, 30(7), 681-725.

- [10] Parker, Kim H. A brief history of arterial wave mechanics. *Journal of Medical & Biological Engineering & Computing*. Vol 47 (2009) 111–118.
- [11] Qureshi, M. U., G. A. Vaughan, C. Sainsbury, M. Johnson, C. Peskin, M. Olufsen, and N. A. Hill. Numerical simulation of blood flow and pressure drop in the pulmonary arterial and venous circulation. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 13:1137–1154, 2014.
- [12] Rahman Roussel, 2017. Analysis and Sensitivity Study of Zero-Dimensional Modeling of Human Blood Circulation Network. Wright State University.
- [13] Sherwin, S. J., Franke, V., Peiró, J., Parker, K. 2003. One-dimensional modelling of a vascular network in space-time variables. *Journal of Engineering Mathematics*, 47(3 – 4), 217-250.
- [14] Shroff, SANJEEV G and Janicki, JOSEPH S and Weber, KARL T, 1985. Evidence and quantitation of left ventricular systolic resistance. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 253, H1381–H1390.
- [15] Sun Y., 1991. Modeling the dynamic interaction between left ventricle and intra-aortic balloon pump. *American Journal of Physiology*; 261:H1300-H1311.
- [16] Sun Y., and S.A. Chiaramida, 1992. Simulation of hemodynamics and regulatory mechanisms in the cardiovascular system based on a nonlinear and time-varying model. *Simulation* 59: 28-36.
- [17] Sun Y. B. Janerot-Sjoberg, P. Ask, D. Loyd, and B. Wranne, 1995. Mathematical model that characterizes transmitral and pulmonary venous flow velocity patterns. *American Journal of Physiology*; 268:H476-H489.
- [18] Sun Y. , Beshara M, Lucariello RJ, Chiaramida SA, 1997. A comprehensive model for right-left heart interaction under the influence of pericardium and baroreflex. *American Journal of Physiology*; 272:H1499-H515.
- [19] Uylings HBM (1977) Optimization of diameters and bifurcation angles in lung and vascular tree structures. *Bull Math Biol* 39:509–520.
- [20] Zamir, Mair and Ritman, EL, 2000. The physics of pulsatile flow, Springer, 56-60.

A Anexo 1: Modelos hemodinámicos 0-D

La aplicación de modelos 0-Dimensionales a problemas hemodinámicos se basa en el concepto de compartimento (pudiéndose asociar con el concepto de volumen de control de mecánica de fluidos). Este hace referencia a dividir el cuerpo en secciones de modo que este se *modela* como un conjunto finito de compartimentos unidos entre ellos. La base del modelo 0-Dimensional consiste en que las variables hemodinámicas de un compartimento concreto varían solo en el tiempo. De manera que no se necesita homogeneidad espacial.

A continuación se van a deducir las ecuaciones fundamentales de los modelos hemodinámicos 0-dimensionales. Esto se hace derivando las ecuaciones características de los modelos 1-dimensionales. De modo que se asumen también las simplificaciones que este hace. Concretamente, en la formulación 1-D, los vasos sanguíneos se aproximan a tubos rectos simétricos respecto al eje longitudinal, con un área transversal dada por la variable (A), y donde las curvaturas locales son lo suficientemente pequeñas (13) como para que los cambios en las variables características del flujo, como la presión (P) y el caudal (Q), queden expresados correctamente si sólo se trabaja en la dirección longitudinal del vaso. Es decir, se está considerando un vaso de longitud l , que tiene una línea central descrita por $s(x)$ y un área de la sección transversal normal a s , $A(s, t)$. Así, nuestra primera simplificación del modelo será asumir que la curvatura local es lo suficientemente pequeña como para que la dirección axial pueda describirse mediante una coordenada cartesiana x . Y así el problema, efectivamente, puede estudiarse con un modelo 1-D. (13)

Las ecuaciones fundamentales del problema son la ecuación de continuidad y la ecuación de conservación del momento, ambas aplicadas sobre el volumen de control que aparece en la figura A.1. Y asumiendo que: la densidad de la sangre puede considerarse constante ($\rho = \text{constante}$), la sangre es un fluido incompresible, que el perfil del caudal tiene un máxi-

mo en la parte superior, y que las fuerzas gravitatorias y el resto de fuerzas volumétricas no se tienen en cuenta. Así, las ecuaciones de continuidad y de conservación del momento se pueden expresar de la forma (13; 4; 9; 3):

$$\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} = 0 \quad (\text{A.1})$$

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{Q^2}{A} \right) = -\frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} + \frac{f}{\rho} \quad (\text{A.2})$$

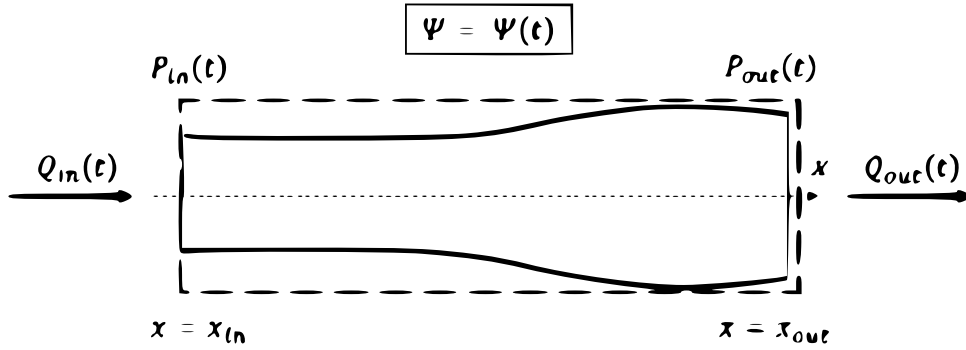


Figura A.1: Volumen de control (o compartimento) de un vaso.

Las ecuaciones A.1 y A.2 son, respectivamente, las representaciones 1-D de las ecuaciones de conservación de la masa (o continuidad) y de momento. Siendo Q el caudal, P la presión interna media sobre la sección transversal del vaso, ρ la densidad de la sangre y f la fuerza de fricción por unidad de área del vaso.

$$f = -\beta\pi\mu\frac{Q}{A} \quad (\text{A.3})$$

Siendo μ la viscosidad dinámica del fluido (de la sangre en este caso) y β una constante de la forma del perfil de velocidad, cuyo valor es conocido gracias a experimentos realizados *in-vivo* a sujetos sanos. Las velocidades del flujo sanguíneo en vasos sanguíneos grandes, como es el caso de las arterias, presentan un perfil principalmente plano. En estos casos la constante toma un valor $\beta = 22$, mientras que en vasos más pequeños (como los capilares), el perfil de velocidad se vuelve cada vez más parabólico, siendo $\beta = 8$ [Velocity distribution and transition in the arterial system, 1969] [Numerical modelling of pulse wave propagation in the cardiovascular system, 2006] (3)

Para pasar de una formulación 1-D a una 0-D debemos promediar todas las variables

del flujo a lo largo de la longitud del vaso sanguíneo ($l = |x_{out} - x_{in}|$). Siendo $\psi(x, t)$ cualquier variable de flujo (Q, P, V):

$$\hat{\psi}(t) = \frac{1}{l} \int_{x_{in}}^{x_{out}} \psi(x, t) dx \quad (\text{A.4})$$

Con las condiciones de contorno: $P_{in}(t) = P(x_{in}, t)$, $P_{out}(t) = P(x_{out}, t)$, $Q_{in}(t) = Q(x_{in}, t)$ y $Q_{out}(t) = Q(x_{out}, t)$.

Integrando la ecuación de continuidad (ecuación A.1) sobre la longitud del vaso se llega a la expresión:

$$\int_{x_{in}}^{x_{out}} \left(\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} \right) dx = \int_{x_{in}}^{x_{out}} \frac{\partial A}{\partial t} dx + Q_{out} - Q_{in} = \frac{d}{dt} \int_{x_{in}}^{x_{out}} A dx + Q_{out} - Q_{in} = 0 \quad (\text{A.5})$$

$$\frac{dV}{dt} + Q_{out} - Q_{in} = 0 \quad (\text{A.6})$$

Definiendo $V = \hat{A}l$, con \hat{A} la media del área de la sección transversal. Se llega a:

$$\frac{d\hat{A}}{dt} + \frac{Q_{out} - Q_{in}}{l} = 0 \quad (\text{A.7})$$

Así, la ecuación de conservación de la masa ha sido transformada en una ecuación diferencial ordinaria.

Respecto a la ecuación de conservación del momento (ecuación A.2), se deben realizar ciertas hipótesis antes de trabajar con ella:

- (i) El término adventivo se considera despreciable (de caudal al cuadrado).
- (ii) Los cambios en el área y en la velocidad de la onda, a lo largo de la longitud del vaso, son despreciables frente a los cambios de presión y caudal.
- (iii) Las variaciones de $A(x, t)$ cerca de área de equilibrio, $A_0(x)$, son pequeñas.
- (iv) El área $A_0(x)$ es constante y se denota como A_0 .

De modo que integrando la ecuación de momento (ec A.2) sobre la longitud del vaso, y teniendo en cuenta las aproximaciones anteriores, se obtiene la siguiente EDO:

$$\frac{d}{dt} \int_{x_{in}}^{x_{out}} Q dx = - \int_{x_{in}}^{x_{out}} \frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} dx - \int_{x_{in}}^{x_{out}} \frac{\beta \pi \mu Q}{\rho A} dx \quad (\text{A.8})$$

y promendiando en x se obtiene la siguiente expresión:

$$\frac{d\hat{Q}}{dt} = \frac{1}{\frac{\rho l}{A}} \left(P_{in} - P_{out} - \frac{\beta \pi \mu l}{A^2} \hat{Q} \right) \quad (\text{A.9})$$

Para reescribir las ecuaciones fundamentales en términos de las variables (P, Q) utilizaremos las dos ecuaciones de conservación anteriores y la ecuación de contorno, que relaciona la presión interna con el área transversal del vaso. La presión interna puede ser expresada como suma de la presión externa, $P_e(x, t)$, y de la presión transmural $\psi(x, t)$:

$$P(x, t) = P_e(x, t) + \psi(x, t) \quad (\text{A.10})$$

Siendo la presión transmural de la forma (4; 9):

$$\psi = K(x)\phi(A) + P_0 \quad (\text{A.11})$$

Donde P_0 es la presión de referencia y $K(x)$ una constante positiva función del módulo de Young y del espesor del vaso, los cuales pueden ser asumidos constantes en el vaso. De modo que K también puede ser considerado como constante. En particular, K está asociado con la rigidez y $\phi(x, t)$ con la forma de la función. La función ϕ puede expresarse como (4):

$$\phi(A) = \left(\frac{A(x, t)}{A_0} \right)^m - \left(\frac{A(x, t)}{A_o} \right)^n \quad (\text{A.12})$$

Siendo A_0 el área transversal de referencia, y los parámetros m y n constantes cuyos valores han sido obtenidos experimentalmente. Para arterias $(m, n) = (0.5, 0)$ y para venas $(m, n) = (10, 1.5)$. Así, si derivamos la presión respecto al tiempo, obtenemos:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \frac{\partial P_e}{\partial t} + K \frac{\partial \phi}{\partial t} \quad (\text{A.13})$$

Como lo que queremos es obtener un EDO para la ecuación de conservación del momento, es necesario reescribir la ecuación A.13 en términos de la velocidad de onda, c , que puede expresarse como (9):

$$c = \sqrt{\frac{A}{\rho} \frac{\partial \psi}{\partial A}} \quad (\text{A.14})$$

Con $\frac{\partial \psi}{\partial A} = K \frac{\partial \phi}{\partial A}$. De modo que:

$$c^2 = \frac{A}{\rho} K \frac{d\phi}{dA} = \frac{A}{\rho} K \frac{d\phi}{dt} \frac{dt}{dA} \quad (\text{A.15})$$

Y usando la ecuación A.13 se llega a la expresión:

$$\frac{dA}{dt} = \frac{A}{\rho c^2} \left(\frac{\partial P}{\partial t} - \frac{\partial P_e}{\partial t} \right) \quad (\text{A.16})$$

Al establecer la presión externa como constante, utilizando el promedio e integrando la ecuación anterior sobre la longitud, se puede deducir la siguiente ODE:

$$\frac{d\hat{A}}{dt} = \frac{A}{\rho c^2} \frac{d\hat{P}}{dt} \quad (\text{A.17})$$

Incorporando la ecuación A.17 en A.9:

$$\frac{d\hat{P}}{dt} = \frac{Q_{in} - Q_{out}}{\frac{lA}{\rho c^2}} \quad (\text{A.18})$$

E introduciendo la analogía eléctrica en la ecuación A.18 y A.9, respectivamente, llegamos a que:

$$\frac{d\hat{P}}{dt} = \frac{Q_{in} - Q_{out}}{C}, \quad \frac{d\hat{Q}}{dt} = \frac{1}{L} (P_{in} - P_{out} - R\hat{Q}) \quad (\text{A.19})$$

Donde,

$$\mathbb{R} = \frac{\beta \pi \mu l}{A^2}, \quad L = \frac{l \rho}{A}, \quad C = \frac{lA}{\rho c^2}$$

Las propiedades de la sangre se suponen constantes, por lo que el conjunto de valores de RLC son determinados geoméricamente. Estos parámetros son comparables a la resistencia, inductancia y capacitancia de los circuitos eléctricos y, en consecuencia, un vaso sanguíneo puede representarse de manera análoga como un circuito *RLC*. Las variables de estado de presión (P), flujo (Q) y volumen (V) serían así: el voltaje, la corriente eléctrica y la carga eléctrica en un circuito eléctrico equivalente. Para hacer el modelo más realista, se debe agregar un término que incluya propiedades viscoelásticas, obteniendo así la figura siguiente:

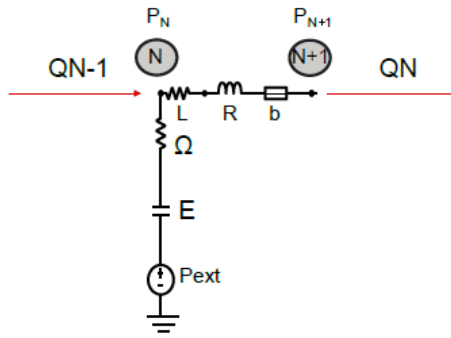


Figura A.2: Circuito RLC equivalente con el término viscoelástico.

B Anexo 2: Modelado de la contracción-relajación cardiaca

El corazón es un órgano compuesto por dos cámaras superiores (aurículas izquierda y derecha) y dos cámaras inferiores (ventrículos izquierdo y derecho). Cada una de estas cámaras realiza una diástole, o movimiento de relajación en el que se llena la cámara, y otro movimiento de sístole o contracción, donde la cámara bombea sangre hacia el exterior. Cuando el corazón funciona correctamente, los movimientos deben estar sincronizados para que las aurículas realicen el movimiento de la sístole, mientras que los ventrículos realicen el movimiento de diástole y viceversa. Como consecuencia, el modelo de corazón tendrá que estar compuesto por una función de elastancia variable en el tiempo para las aurículas y otra para los ventrículos. Para reproducir este comportamiento, el circuito *RLE* de la figura B.1 deberá tener además una variable que cuantice la elastancia variable en el tiempo.

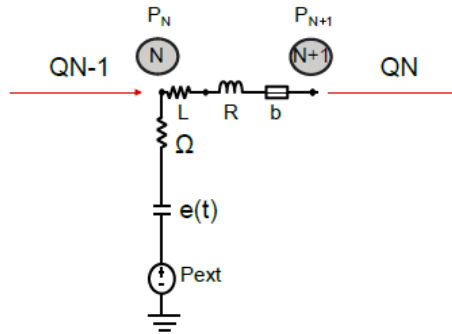


Figura B.1: Circuito *RLE* para cámaras cardíacas

Así, la reacción presión–volumen $p_{e(t)}$ viene dada por:

$$p_{e(t)} = e(t)_{ch}(V - V_{dead}) \quad (B.1)$$

donde $e(t)_{ch}$ es la elastancia como función del tiempo, V el volumen de la cámara cardíaca,

y V_{dead} el llamado volumen muerto de la cámara cardiaca. De modo que la presión en una cámara, p_{ch} , está definida por:

$$p_{ch} - p_{ext} = e(t)_{ch} (V_N - V_{dead,N}) + \Omega \frac{dV_N}{dt} \quad (B.2)$$

donde p_{ext} es la presión externa, y Ω la viscoelastancia, representada como una resistencia no lineal y directamente proporcional a la presión en la cámara, p_{ch} :

$$\Omega = \alpha_{ch} p_{ch} \quad (B.3)$$

B.1 Relación presión–volumen en la aurícula y en el ventrículo

La ecuación de presión para la aurícula derecha e izquierda se define como:

$$p_{ra} - p_{ext} = e(t)_{ra} (V_{ra} - V_{dead,N}) + \alpha_{ra} p_{ra} \frac{dV_{ra}}{dt} \quad (B.4)$$

$$p_{la} - p_{ext} = e(t)_{la} (V_{la} - V_{dead,N}) + \alpha_{la} p_{la} \frac{dV_{la}}{dt} \quad (B.5)$$

Siendo ra la aurícula derecha, la la aurícula izquierda y $e(t)$ una función que definiremos a continuación.

Otra forma de interacción de la cámara consisten en el desplazamiento de los septos ventriculares debido a las diferencias de presión entre las respectivas cámaras izquierda y derecha, figura B.2. La interacción entre los ventrículos también puede ocurrir debido a una protuberancia septal si la presión en una cámara es significativamente mayor que en la cámara contraseptal.

El acoplamiento de presión directa entre el ventrículo derecho y el izquierdo a través del tabique interventricular es estudiado en detalle en el modelo de Maughan et al. [Interdependencia sistólica ventricular: modelo de elastancia de volumen en corazones caninos aislados, 1987]. Este modelo consta de tres compartimentos elásticos. Además de los compartimentos de pared libre del ventrículo derecho (RV) y del ventrículo izquierdo (LV), $e(t)_{rv}$ y $e(t)_{lv}$ respectivamente, el desplazamiento del tabique también se representa con un compartimento elástico (elastancia septal efectiva, E_s).

Teniendo en cuenta la presión externa, el tabique y la caída de presión del término de

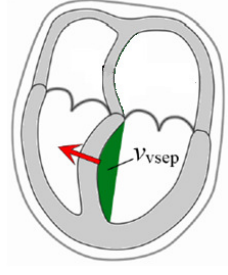


Figura B.2: Representación de las cuatro cámaras cardíacas.

viscoelastancia (ecuaciones B.1 y B.3), se puede obtener una relación presión-volumen en la cámara del ventrículo izquierdo y del izquierdo:

$$p_{lv} - p_{ext} = \frac{e(t)_{lv}}{1 + \frac{e(t)_{lv}}{E_s}} (V_{lv} - V_{dead}) + \frac{e(t)_{lv}/E_s}{1 + \frac{e(t)_{lv}}{E_s}} p_{rv} + \alpha_{lv} p_{lv} \frac{dV_{lv}}{dt} \quad (\text{B.6})$$

$$p_{rv} - p_{ext} = \frac{e(t)_{rv}}{1 + \frac{e(t)_{rv}}{E_s}} (V_{rv} - V_{dead}) + \frac{e(t)_{rv}/E_s}{1 + \frac{e(t)_{rv}}{E_s}} p_{lv} + \alpha_{rv} p_{rv} \frac{dV_{rv}}{dt} \quad (\text{B.7})$$

Siendo p_{lv} y V_{lv} la presión y el volumen de la cámara del ventrículo izquierdo. Y respectivamente p_{rv} y V_{rv} la presión y el volumen de la cámara del ventrículo derecho.

Maughan et al. [Interdependencia sistólica ventricular: modelo de elastancia de volumen en corazones caninos aislados, 1987] midieron E_s en corazones caninos libres de la influencia pericárdica. Estas tienen aproximadamente las mismas elastancias ventriculares que las de nuestro modelo. Por lo tanto, debería ser adecuado adoptar sus datos experimentales directamente a nuestro modelo, definimos así que $E_s = 45.9$ mmHg/ml.

B.2 Variación temporal de la elastancia en aurículas y ventrículos

La función de elastancia de la aurícula es de la forma:

$$e(t)_{ch} = E_{a,ch} \tilde{e}(t) + E_{b,ch} \quad (\text{B.8})$$

Siendo $\tilde{e}(t)$ la función de activación, $E_{a,ch}$ la amplitud de elastancia de la cámara y $E_{b,ch}$ es la elastancia de referencia de la cámara.

Del mismo modo la función de elastancia del ventrículo es de la forma:

$$e(t)_{ch} = E_{a,ch}^F \tilde{e}(t)_{ch} + E_{b,ch}^F \quad (\text{B.9})$$

Donde los parámetros $E_{a,ch}^F$ y $E_{b,ch}^F$ se definen como sigue:

$$E_{a,ch}^F = E_{a,ch} F, \quad E_{b,ch}^F = \frac{E_{b,ch}}{F} \quad (\text{B.10})$$

Siendo F un factor de escala. La ecuación B.10 representa el mecanismo de la ley de Starling, ya que la elastancia variable en el tiempo del ventrículo depende del volumen. La dependencia con el volumen se basa en el hecho de que la fuerza de contracción y la velocidad disminuyen a medida que aumenta la *precarga* (el volumen diastólico final que estira el ventrículo derecho o izquierdo del corazón hasta sus mayores dimensiones bajo una demanda fisiológica variable) [Brutsaert, DL y, EH, Mecánica del músculo cardíaco en la evaluación de la contractilidad miocárdica y la función de la bomba, 1973]. Una aproximación de primer orden a la relación de precarga contractibilidad se implementa al calcular el factor de escala F :

$$F = 1 - \frac{V_{EDLV}}{V_{max}} \quad (\text{B.11})$$

Siendo V_{EDLV} el volumen diastólico ventricular izquierdo final. Por lo tanto, a medida que aumenta la precarga, la contractilidad del ventrículo izquierdo disminuye y aumenta la rigidez del final. El parámetro V_{max} es un parámetro empírico que controla la curvatura de la curva de Starling. El efecto del factor F , se puede observar en la figura B.3. A medida que aumenta la precarga, el gasto cardíaco aumenta en la misma proporción, hasta que alcanza un valor de precarga en el que, al aumentar la precarga, la salida cardial no se ve afectada en la práctica.

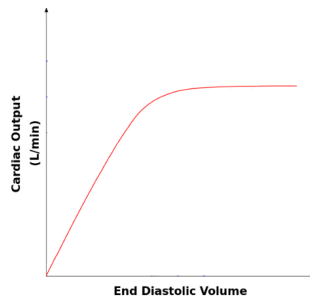


Figura B.3: Influencia del factor F en la factor en la curva de precarga del gasto cardíaco.

B.2.1 Modelo de elastancia exponencial-coseno

Hay tres modelos de elastancia variable en el tiempo: exponencial, coseno y exponencial-coseno. Sin embargo, solo se trabaja con este último, ya que es el que da mejores resultados computacionales. En este modelo, la función de elastancia toma una forma exponencial para los ventrículos:

$$\tilde{e}(t)_v = \begin{cases} 0,5 \left[1 - \cos \left(\frac{\pi t}{T_{vcp}} \right) \right] + e^{\left[-\frac{T_r - T_{vcp}}{\tau_{au}} \right]} \cos \left(\frac{\pi t}{2T_{vcp}} \right) & 0 \leq t \leq T_{vcp} \\ e^{-\frac{t - T_{vcp}}{\tau_{au}}} & T_{vcp} < t \leq T_r \end{cases} \quad (\text{B.12})$$

Y forma de coseno para la aurícula:

$$\tilde{e}(t)_a = \begin{cases} 0,5 \left[1 + \cos \left(\frac{\pi(t + T_r - t_{ar})}{T_{arp}} \right) \right] & t > 0 \text{ and } t \leq t_{ar} + T_{arp} - T_r \\ 0 & t > t_{ar} + T_{arp} - T_r \text{ and } t \leq t_{ac} \\ 0,5 \left[1 - \cos \left(\frac{\pi(t - t_{ac})}{T_{acp}} \right) \right] & t > t_{ac} \text{ and } t \leq t_{ac} + T_{acp} \\ 0,5 \left[1 + \cos \left(\frac{\pi(t - t_{ar})}{T_{arp}} \right) \right] & t > t_{ac} + T_{acp} \text{ and } t \leq T_r \end{cases} \quad (\text{B.13})$$

Siendo τ la constante de tiempo de relajación isovolumétrica ventricular, la cual es función de la duración sistólica ventricular [Brutsaert, D. L. and, E.H. Sonnenblick. Cardiac muscle mechanics in the evaluation of myocardial contractility and pump function, 1973].

C Anexo 3: Modelo de circulación coronaria

El corazón es un músculo, concretamente es como una bomba aspiro-impelente. Está formado por cuatro cámaras que se pueden agrupar de dos en dos, de modo que se puede diferenciar entre corazón derecho e izquierdo. El corazón izquierdo es responsable de expulsar la sangre a la circulación sistémica (o circuito mayor), mientras que el corazón derecho se encarga de expulsar la sangre a la circulación pulmonar (o circuito menor). Y globalmente, recibe la sangre de su propio sistema vascular, la *circulación coronaria*.

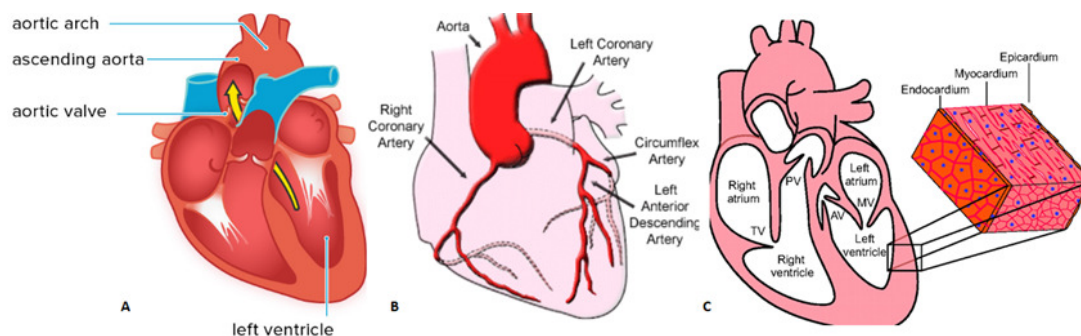


Figura C.1: A) Posición de la aorta ascendente con respecto al corazón. B) Rama de la aorta en arterias coronarias. C) Arterias coronarias en el endocardio y epicardio.

La aorta se ramifica en dos arterias coronarias principales, las cuales se dividen en arterias más pequeñas que suministran sangre rica en oxígeno a las paredes del corazón: el epicardio (capa externa del corazón) y el endocardio (capa interna del corazón). El modelo de la figura C.2 muestra el comportamiento de la circulación coronaria, que comienza en la arteria aórtica ascendente.

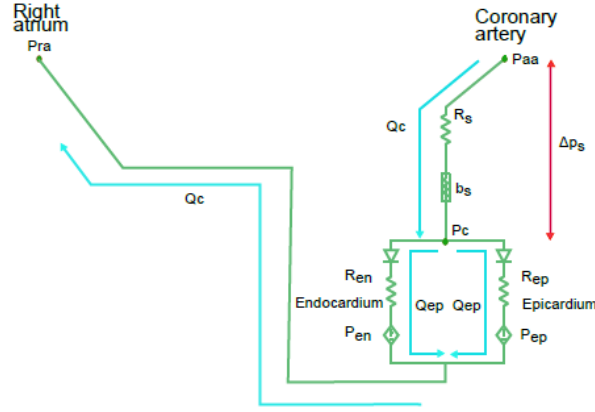


Figura C.2: Esquema del sistema coronario.

En la figura C.2 se puede ver como la rama coronaria está formada por una resistencia lineal R_s , que simula la resistencia que el flujo encuentra al pasar a través de las arterias coronarias, y otra resistencia cuadrática b_s , que se incorpora en el modelo en caso de pacientes con estenosis. Las ecuaciones usadas para describir estos dos parámetros son las ecuaciones 2.10 y 2.17, particularizadas para el caso de $\beta = 8$ y el coeficiente de descarga igual a 1, siendo este es el valor experimental obtenido para válvulas:

$$R_s = \frac{8\mu l}{\pi r^4} \quad (C.1)$$

$$b_s = \frac{\rho}{2} \left(\frac{1}{A_s} - \frac{1}{A_n} \right)^2 \quad (C.2)$$

Donde μ es la viscosidad de la sangre, A_s es el área de la sección transversal estenótica y A_n es la sección transversal normal del vaso zona. Analizando las ecuaciones 2.9 y 2.16, es posible observar que cuando aparece la estenosis, el radio de la sección disminuye y la sección se estrecha. Así, tanto R_s como b_s aumentan.

El flujo que circula por la rama se denomina flujo coronario (Q_c) y es posible obtener una relación entre este y el gradiente de presión por estenosis (Δp_s), aplicando las ecuaciones 2.10 y 2.16:

$$\Delta p_s = R_s Q_c + b_s Q_c^2 \quad (C.3)$$

Como se ha comentado, el flujo coronario se ramifica en dos ramas para permitir que la sangre rica en oxígeno alcance el endocardio y el epicardio. Por lo tanto, en el modelo de la figura C.2, la rama que representa las arterias coronarias también se ramificará en dos ramas para simular el comportamiento del endocardio y el epicardio. Cada una de estas

ramas está representada por una resistencia lineal (R_{en} para el epicardio y R_{ep} para el epicardio) y se utiliza una fuente de presión para introducir en el modelo la influencia de la presión del ventrículo izquierdo sobre el sistema coronario (P_{en} para el epicardio y P_{ep} para el epicardio). Siendo la relación de las fuentes de presión con la presión del ventrículo de la forma:

$$p_{en} = k_{en}p_{lv} + p_{en\ min} \quad (C.4)$$

$$p_{ep} = k_{ep}p_{lv} + p_{ep\ min} \quad (C.5)$$

Donde k_{en} , k_{ep} , $p_{en\ min}$, y $p_{ep\ min}$ son factores empíricos. Aplicando las leyes de Kirchhoff llegamos que:

$$Q_c = Q_{en} + Q_{ep} \quad (C.6)$$

Como el modelo 0-dimensional no tiene en cuenta las variaciones de área en el vaso sanguíneo al aplicar una presión externa intermedia, y dado que el sistema coronario presenta esta situación, vamos a introducir el *Starling Resistor model* [Shapiro, A. H., Steady flow in collapsible tubes, 1977], para incluir este efecto en el modelo y poder estudiar correctamente el flujo en el epicardio y en el endocardio.

La diferencia de presión que gobierna el flujo sanguíneo endocárdico es la diferencia entre la arteria coronaria y la presión de la aurícula derecha. Este comportamiento del flujo endocárdico, donde la presión es del epicardio y no de la aurícula derecha, fue la razón por la que la comunidad médica consideró el flujo endocárdico como un fenómeno de flujo gobernado por el "Starling Resistor". Este es un dispositivo experimental, figura C.3, en el que un tubo plegable se conecta a dos tubos rígidos en sus extremos y se ubica en una cámara de volumen fijo con presión ambiental variable. Es posible cambiar la presión de entrada y salida de la cámara (llamada presión externa) y observar los patrones de flujo resultantes. En la práctica, hay un rango de valores de presión para los cuales la tasa de flujo a través del tubo se vuelve prácticamente independiente de la presión aguas abajo ($P_{arriba} = P_c$) y la diferencia de presión de conducción viene dada por el río arriba ($P_{dn} = P_{aa}$) y presiones externas ($P_{ext} = P_{en}$). Esto sucede cuando la presión externa es mucho mayor que la presión de salida.

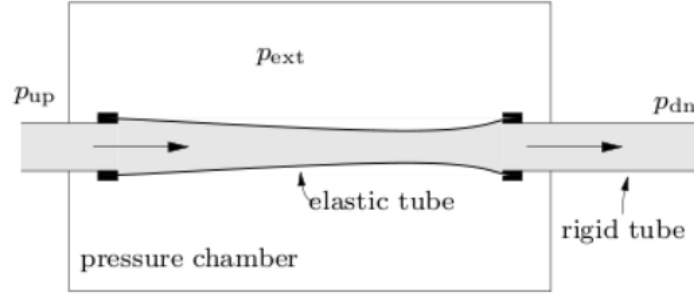


Figura C.3: Modelo de un starling resistor

Con esto en mente, es posible reescribir el flujo en el endocardio como:

$$Q_{en} = \begin{cases} (P_c - P_{en}) / R_{en} & P_{en} \geq P_{ra} \\ (P_c - P_{ra}) / R_{en} & P_{en} < P_{ra} \end{cases} \quad (C.7)$$

Siendo P_{aa} es la presión de la arteria aorta ascendente y P_c la presión coronaria:

$$P_c = P_{aa} - \Delta p_s \quad (C.8)$$

Y lo mismo para el flujo en el epicardio:

$$Q_{ep} = \begin{cases} (P_c - P_{ep}) / R_{ep} & P_{ep} \geq P_{ra} \\ (P_c - P_{ra}) / R_{ep} & P_{ep} < P_{ra} \end{cases} \quad (C.9)$$

Al simular, la obtención de valores negativos de Q_{ep} o Q_{en} se asocia al caso de flujo cero.

D Anexo 4: Presión externa

En el circuito *RLE* de la figura [A.2](#), encontramos un término que hace referencia a la presión externa. El valor de esta no es constante para todos los vasos sanguíneos y cámaras cardíacas. Concretamente vamos a analizar dos tipos de presiones externas:

D.1 Presión del pericardio

El corazón se encuentra dentro de una bolsa delgada llamada pericardio, y el espacio entre el pericardio y el epicardio del corazón (cavidad pericárdica) contiene una pequeña cantidad de líquido. Las funciones del pericardio incluyen funciones propias de las membranas y funciones mecánicas. Entre las funciones propias de las membranas encontramos:

- Permite una actividad cardíaca continua sin fricción con estructuras adyacentes.
- Función de barrera a la infección de origen en las estructuras adyacentes (pleura, pulmón y mediastino).
- Mantiene el corazón en una posición fija dentro de la caja torácica por medio de sus articulaciones ligamentosas con el esternón, la columna dorsal y el diafragma, lo que evitaría la torsión y el desplazamiento.

Respecto a las funciones mecánicas encontramos:

- Limitar una dilatación excesiva del miocardio.
- Mantenimiento de una distensibilidad normal y mantenimiento de una 'forma óptima del corazón', no solo anatómicamente, sino desde el punto de vista funcional.

La presión pericárdica (P_{pc}) está controlada por el volumen total de la cámara del pericardio mediante la relación exponencial. Todas las cámaras cardíacas están sometidas a esta presión. Siendo el volumen total de sangre en el pericardio (V_{pc}) la suma del volumen de las cámaras del corazón (V_h) y el volumen del líquido pericárdico (V_{pe}).

$$V_{pc} = V_h + V_{pe} \quad (D.1)$$

Siendo V_h :

$$V_h = V_{ra} + V_{rv} + V_{la} + V_{lv} \quad (D.2)$$

Donde V_{ra} es el volumen de la aurícula derecha, V_{rv} el volumen del ventrículo derecho, V_{la} el volumen de la aurícula izquierda, y V_{lv} el volumen del ventrículo izquierdo. Esta fórmula es similar a la empleada por Beyar et al. [Interaction between cardiac chambers and thoracic pressure in intact circulation, 1987]. Esta fórmula incluye (V_{pe}) y excluye el volumen del miocardio, ya que el cambio en el volumen del miocardio es despreciable en relación con el volumen total del corazón. Siendo la relación presión-volumen en el pericardio una función exponencial[Burkhoff, D., and J. V. Tyberg, Why does pulmonary venous pressure rise after onset of LV dysfunction: a theoretical analysis]:

$$P_{pc} = K_{pc} e^{\frac{V_{pc} - V_{pc0}}{\phi_{pc}}} \quad (D.3)$$

Donde V_{pc0} es el volumen offset, y K_{pc} y ϕ_{pc} constantes determinadas empíricamente.

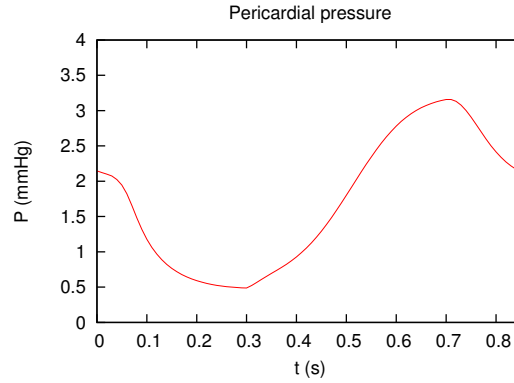


Figura D.1: Pericardial pressure

D.2 Presión intratorácica

La presión fisiológicamente intratorácica (P_{it}) se define como la diferencia entre la presión intrapleural y la presión externa. En condiciones estándar, la presión externa tiene un valor de 760 mmHg y la presión intrapleural es de 756 mmHg. Por lo tanto, el P_{it} en estas condiciones es -4 mmHg.

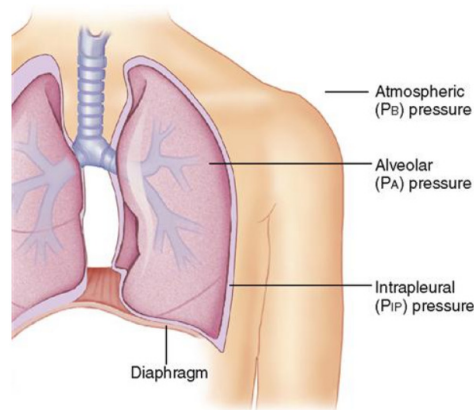


Figura D.2: Presiones en el sistema respiratorio: Presión atmosférica (P_B): es la presión del aire de la atmósfera fuera de las vías aéreas del cuerpo; Presión alveolar (P_A): es la presión intrapulmonar, la presión en el extremo lejano de las vías aéreas internas; Presión intrapleural (P_{IP}): es la presión del líquido pleural entre la pleura parietal y la pleura visceral

Durante la inspiración, el diafragma se contrae, aumentando el volumen de la cavidad torácica. Este aumento de volumen, según la ley de Boyle (a temperatura constante, el volumen de una masa fija de gas es inversamente proporcional a la presión que ejerce) produce una disminución de la presión alveolar e intrapleural. Cuando la presión alveolar disminuye, se produce un gradiente de presión entre el exterior y el interior de los pulmones. Como resultado, el aire entra en los pulmones. Durante la expiración, el diafragma vuelve a una posición hacia arriba, reduciendo el volumen en la cavidad torácica. La presión del aire aumenta, forzando al aire a salir de los pulmones. Y la presión intratorácica también aumenta.

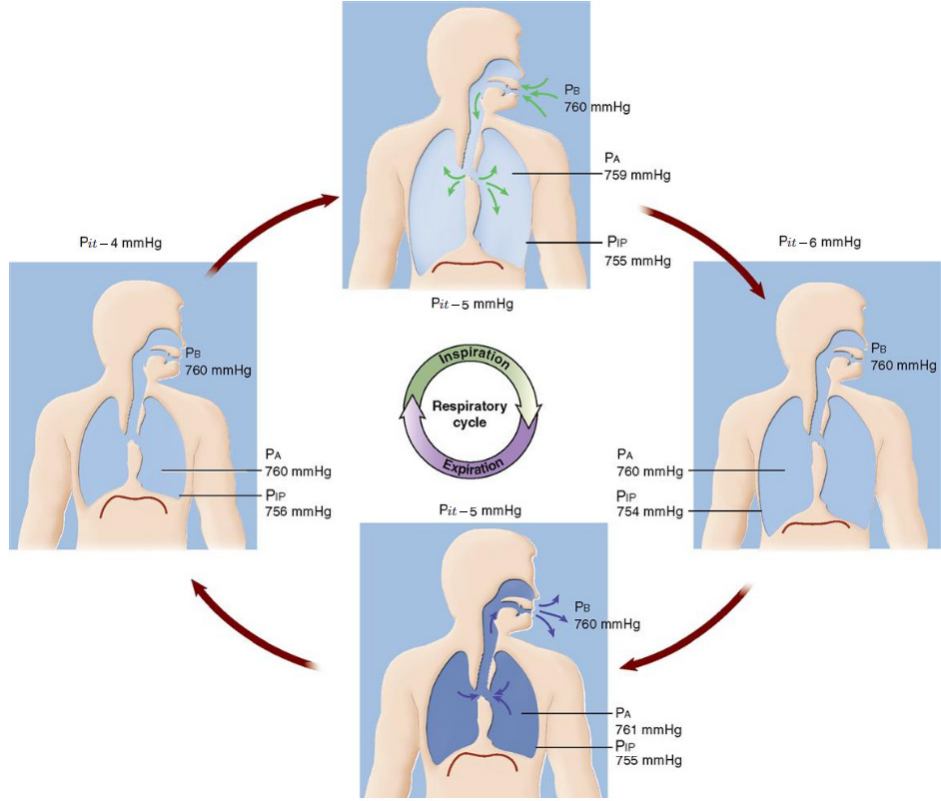


Figura D.3: Sistema respiratorio.

El modelo matemático utilizado para representar el comportamiento de la presión intra-torácica puede encontrarse en (18).

$$P_{it} = \begin{cases} P_b + P_a \cdot \left(1 - e^{\frac{t_p}{\tau}}\right) & t_{pulmonar} \leq t_i \\ P_b + P_a \cdot e^{\frac{t_p - t_i}{\tau}} & t_{pulmonar} > t_i \end{cases} \quad (D.4)$$

Siendo P_b la presión de referencia, P_a la amplitud de presión, t_i el tiempo de la fase de inspiración, y t_p el tiempo respiratorio del ciclo.

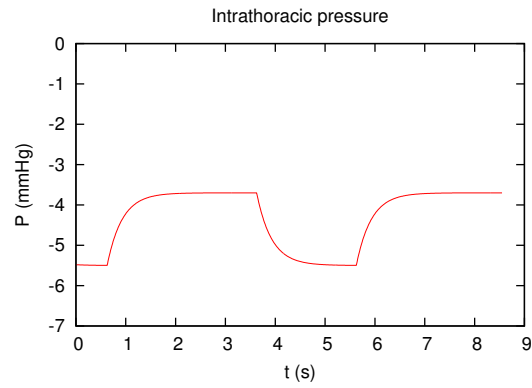


Figura D.4: Presión intratorácica.

En la figura D.4 se muestra que la fase de expiración está entre 0.625 segundos y 3.625 (tiene un tiempo de duración de 3 segundos), y la fase de inspiración está entre 3.625 y 5.625 segundos (el tiempo de duración de la fase de inspiración es de 2 segundos). Por lo tanto, el tiempo de ciclo dura 5 segundos.

E Anexo 5: Discretización numérica

E.1 Discretización del modelo hemodinámico

En esta sección se van a discretizar numéricamente los modelos de los anexos A y B para resolver las variaciones temporales de las variables del sistema, definidas en el circuito de la figura A.2.

E.1.1 Ecuaciones para describir el flujo de sangre entre dos compartimentos

Mediante la ley de Kirchhoff, es posible deducir una expresión matemática general para el flujo de la sangre entre dos nodos (o compartimentos), de la forma:

$$p_N - p_{N+1} = L_N \frac{dQ_N}{dt} + R_N Q_N + b_N Q_N |Q_N| \quad (\text{E.1})$$

Siendo N el índice de un compartimento cualquiera y $N + 1$ representa el compartimento inmediatamente después. Respecto a las cámaras cardíacas (nodos 1, 2, 6 y 7 de la figura F.1), Existe una restricción en la dirección del flujo sanguíneo impuesta por las válvulas tricúspide, pulmonar, mitral y aórtica. Incluyendo esta restricción al flujo Q_N en la ecuación E.1 es posible tener la siguiente expresión para los flujos de las cámaras cardíacas (1,2,6,7).

$$\begin{cases} p_N - p_{N+1} = L_N \frac{dQ_N}{dt} + R_N Q_N + b_N Q_N |Q_N| \\ Q_N = 0 \end{cases} \quad \begin{matrix} P_N \geq P_{N+1} \\ P_N < P_{N+1} \end{matrix} \quad (\text{E.2})$$

E.1.2 Volumen de sangre en un compartimento

Las ecuaciones que describen las variaciones del volumen de sangre en cualquier compartimiento se obtienen a través de la Ley de corrientes de Kirchhoff (LCK) y el principio de

conservación de la carga eléctrica. Según la LCK es posible tener para cualquier circuito eléctrico condensado, para cualquiera de sus nodos, y para cualquier instante que la suma algebraica de todas las corrientes que entran y salen del nodo es cero.

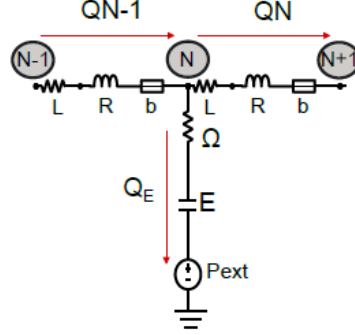


Figura E.1: RLE circuit to deduce volume equations

Se obtiene así la expresión:

$$Q_{N-1} - Q_N - Q_E = 0 \quad (\text{E.3})$$

Donde Q_{N-1} es la corriente de entrada en el nodo, que puede entenderse como el flujo de entrada al compartimiento, Q_N es el flujo de salida del compartimiento y Q_E es el flujo almacenado en el compartimiento. El principio de conservación de la carga eléctrica establece una relación entre la tasa de variación de la carga eléctrica de un condensador y la corriente eléctrica que pasa a través de él.

$$\frac{dV}{dt} = Q_E \quad (\text{E.4})$$

Siendo V la carga eléctrica del capacitor C de la figura E.1. Usanda la expresión E.6 en E.5:

$$\frac{dV_N}{dt} = Q_{N-1} - Q_N \quad (\text{E.5})$$

Por analogía, V_N es el volumen total de la sangre de un compartimento genérico, Q_{N-1} representa el caudal que entra en dicho compartimento y Q_N el la caudal que sale. En conclusión, la variación del volumen de sangre en un compartimento es igual al flujo de sangre que ingresa menos al flujo de sangre que sale (ley de conservación de la masa).

E.1.3 Ecuaciones para describir la presión de la sangre en vasos y cámaras cardíacas

La presión en un nodo se determina restando las caídas de presión que existen entre los diferentes elementos (viscoelastancia y elastancia) comprendidos entre la presión en el nodo y la externa que se encuentran en la rama vertical del circuito RLE.

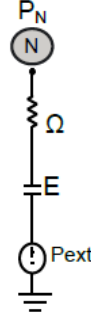


Figura E.2: Rama vertical del circuito RLE.

Como se ha mencionado en el anexo B, se utiliza una elastancia para describir el comportamiento elástico de los vasos, y otra para explicar el funcionamiento de las cámaras cardíacas. Por lo tanto, nuestro modelo, tendrá una ecuación de presión para los vasos, y otra para las cámaras cardíacas:

- Ecuación de presión en vasos sanguíneos:

$$p_N - p_{ext} = E_N \cdot V_{0,N} + \Omega_N \frac{dV_N}{dt} \quad (E.6)$$

- Ecuación de presión en cámaras sanguíneas: Para la aurícula:

$$p_N - p_{ext} = e(t)_N (V_N - V_{dead,N}) + \alpha_N p_N \frac{dV_N}{dt} \quad (E.7)$$

Para los ventrículos:

$$p_N - p_{ext} = \frac{e(t)_N}{1 + \frac{e(t)_N}{E_s}} p_N (V_N - V_{dead,N}) + \frac{e(t)_N}{1 + \frac{e(t)_N}{E_s}} \frac{P_{NV}}{E_s} + \alpha_N p_N \frac{dV_N}{dt} \quad (E.8)$$

Siendo P_{NV} la presión en otro ventrículo.

E.2 Discretización temporal

Aplicando un esquema de primer orden implícito de diferencias finitas a las ecuaciones E.5, E.6, E.7 y E.8 es posible obtener las ecuaciones discretizadas de las mismas:

- Ecuación de flujo en vasos y cámaras cardiacas:

$$p_N^{n+1,m} - p_{N+1}^{n+1,m} = L_N \frac{Q_N^{n+1,m+1} - Q_N^n}{\Delta t} + R_N Q_N^{n+1,m+1} + b_N Q_N^{n+1,m+1} |Q_N^{n+1,m+1}| \quad (\text{E.9})$$

- Ecuación de volumen en vasos y cámaras cardiacas:

$$\frac{V_N^{n+1,m+1} - V_N^n}{\Delta t} = Q_{N-1}^{n+1,m} - Q_N^{n+1,m} \quad (\text{E.10})$$

- Ecuación de presión en vasos:

$$p_N^{n+1,m+1} - p_{ext} = E_N V_{0,N} + \Omega_N \frac{(V_N^{n+1,m} - V_N^{n,m})}{\Delta t} \quad (\text{E.11})$$

- Ecuación de presión en aurículas:

$$p_N^{n+1,m+1} - p_{ext} = e(t)_N (V_N^{n+1,m} - V_{dead}) + \alpha_N p_N^{n+1,m} (Q_{N+1}^{n+1,m} - P_N^{n+1,m}) \quad (\text{E.12})$$

- Ecuación de presión en ventrículos:

$$p_N^{n+1,m+1} - p_{ext} = e(t)_N (V_N^{n+1,m} - V_{dead}) + \frac{e(t)_N}{1 + \frac{e(t)_N}{E_s}} P_{NV}^{n+1,m} + \alpha_N p_N^{n+1,m} (Q_{N+1}^{n+1,m} - P_N^{n+1,m}) \quad (\text{E.13})$$

Siendo n el instante de tiempo actual, en el que se conocen los valores de todas las variables de estado del sistema, el índice $n + 1$ representa el siguiente instante de tiempo en el que se desea encontrar la solución del sistema y el índice m se refiere a la iteración anterior.

F Anexo 6: Modelo haemodinámico

F.1 Analogía eléctrica del modelo

De acuerdo a los anexos [A](#) y [B](#), hay un circuito *RLE* que representa el comportamiento de las cámaras cardíacas y otro circuito *RLE* que simula los vasos sanguíneos. En esta sección, estos circuitos se agruparán para construir un modelo hemodinámico que simule el sistema cardiopulmonar de una manera simplificada. El orden de los circuitos *RLE* coincide con el camino que sigue la sangre a lo largo del sistema cardiopulmonar.

Además de agrupar los circuitos *RLE* en el orden correcto, es necesario asignar a cada circuito *RLE*, las presiones externas correspondientes definidas en el anexo [D](#). Como la presión pericárdica es una presión pasiva que el pericardio ejerce sobre las paredes del corazón, esta presión se aplicará en los correspondientes circuitos *RLE* a las cámaras del corazón. Por otro lado, la presión intratorácica está relacionada con la presión intrapleurar existente en el tórax. Por lo tanto, todos los órganos cubiertos por el tórax se verán afectados por esta presión.

Aplicando todos estos conceptos, el modelo mostrado en la figura [F.1](#) desarrollado en [\(18\)](#). Este modelo está compuesto por los siguientes 10 vasos sanguíneos:

- Nodo 0: Vena Cava
- Nodo 3: Arterias Pulmonares
- Nodo 4: Capilares Pulmonares
- Nodo 5: Venas Pulmonares
- Nodo 8: Aorta Ascendente
- Nodo 9: Aorta Descendente
- Nodo 10: Arterias Periféricas
- Nodo 11: Venas sistémicas
- Nodo 12: Enclavamiento Capilar Pulmonar
- Nodo 13: Capilares Pulmonares Venosos

Y cuatro cámaras cardíacas:

- Nodo 1: Aurícula Derecha
- Nodo 2: Ventrículo Derecho
- Nodo 6: Aurícula Derecha
- Nodo 7: Ventrículo Derecho

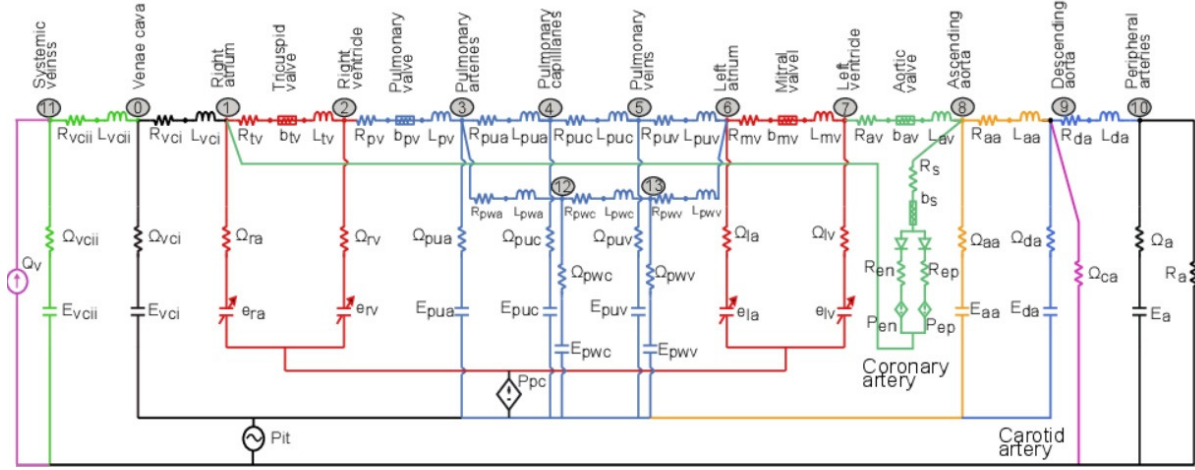


Figura F.1: electrical analog

F.2 Ciclo cardiopulmonar

El ciclo comienza en el nodo 11 ubicado en el lado izquierdo del modelo (fig. F.1, donde representa el conjunto de venas sistémicas que transportan sangre desoxigenada desde diferentes partes del cuerpo. La sangre se recoge en el nodo cero por otro vaso que simula la vena cava. Luego, la sangre ingresa en la aurícula derecha (nodo 1). Desde allí, el flujo circula a través de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho (nodo 2). El circuito RLE correspondiente a las cámaras cardíacas se ha utilizado en Ambos nodos. En la zona pulmonar, la sangre ha sido oxigenada y pasa a la aurícula izquierda (cámara cardíaca asignada con el nodo 6) y desde allí pasa a través de la válvula mitral al ventrículo izquierdo (nodo 7). la sangre es bombeada y fluye a través de la válvula aórtica hacia la arteria aórtica ascendente (vaso correspondiente al nodo 8). En esta área, nacen las arterias coronarias responsables de alimentar los tejidos del corazón con sangre rica en oxígeno (figura C.2) . Una vez que la sangre ha pasado a través de los tejidos del corazón, vuelve al ventrículo derecho para ser oxigenada nuevamente (la desatización y el modelo matemático del sistema coronario se explicarán más adelante). Posteriormente, la aorta forma un arco que se llama arco aórtico. A partir de ella, aparecen las arterias carótidas, y luego la arteria aorta desciende dando lugar a la aorta descendente. En el modelo, la arteria aórtica descendente se ha representado a través de un circuito RLE característico de un vaso (nodo 9) y de este vaso, se desprende una rama que simula las

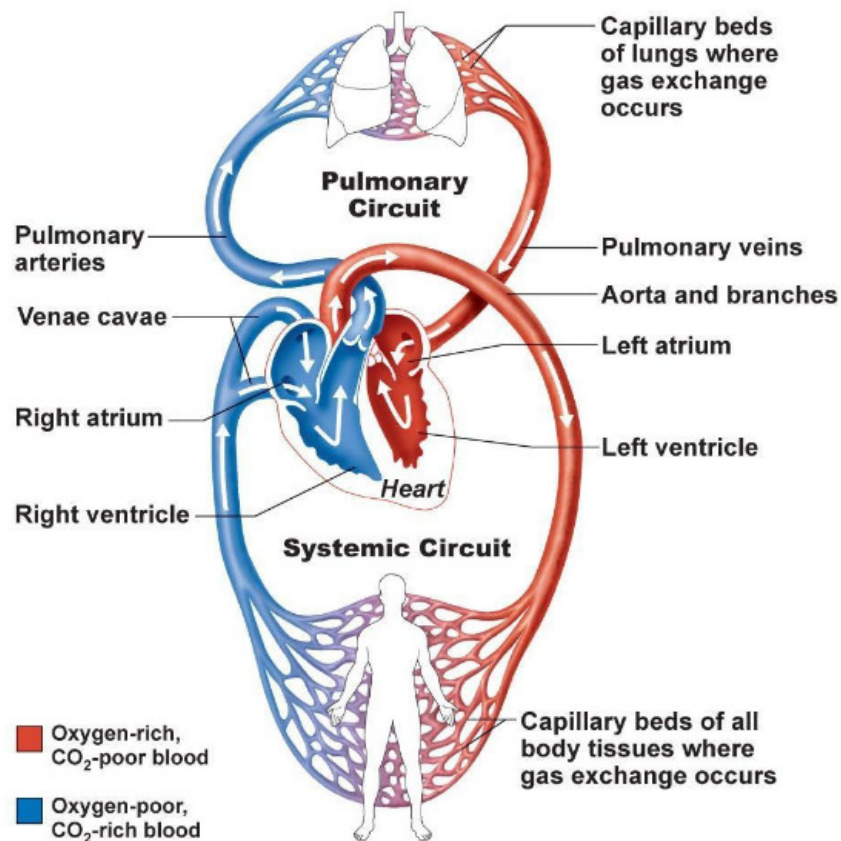


Figura F.2: Ciclo cardio pulmonar.

arterias carótidas solo a través de una resistencia. La sangre rica en oxígeno se extiende desde la aorta descendente hasta las diferentes partes del cuerpo a través de las arterias periféricas reflejadas en el modelo a través de un circuito RLE de un vaso (nodo 10). Finalmente, el ciclo se cierra cuando las venas sistémicas recogen el flujo de sangre de las arterias periféricas y carótidas para reoxigenarse.

La figura F.2 muestra un diagrama del sistema circulatorio cardiopulmonar desde el punto de vista fisiológico, para relacionar gráficamente el comportamiento del sistema cardiovascular real, con el modelo representado en el modelo de la figura F.1.

G Anexo 7: Gráficas

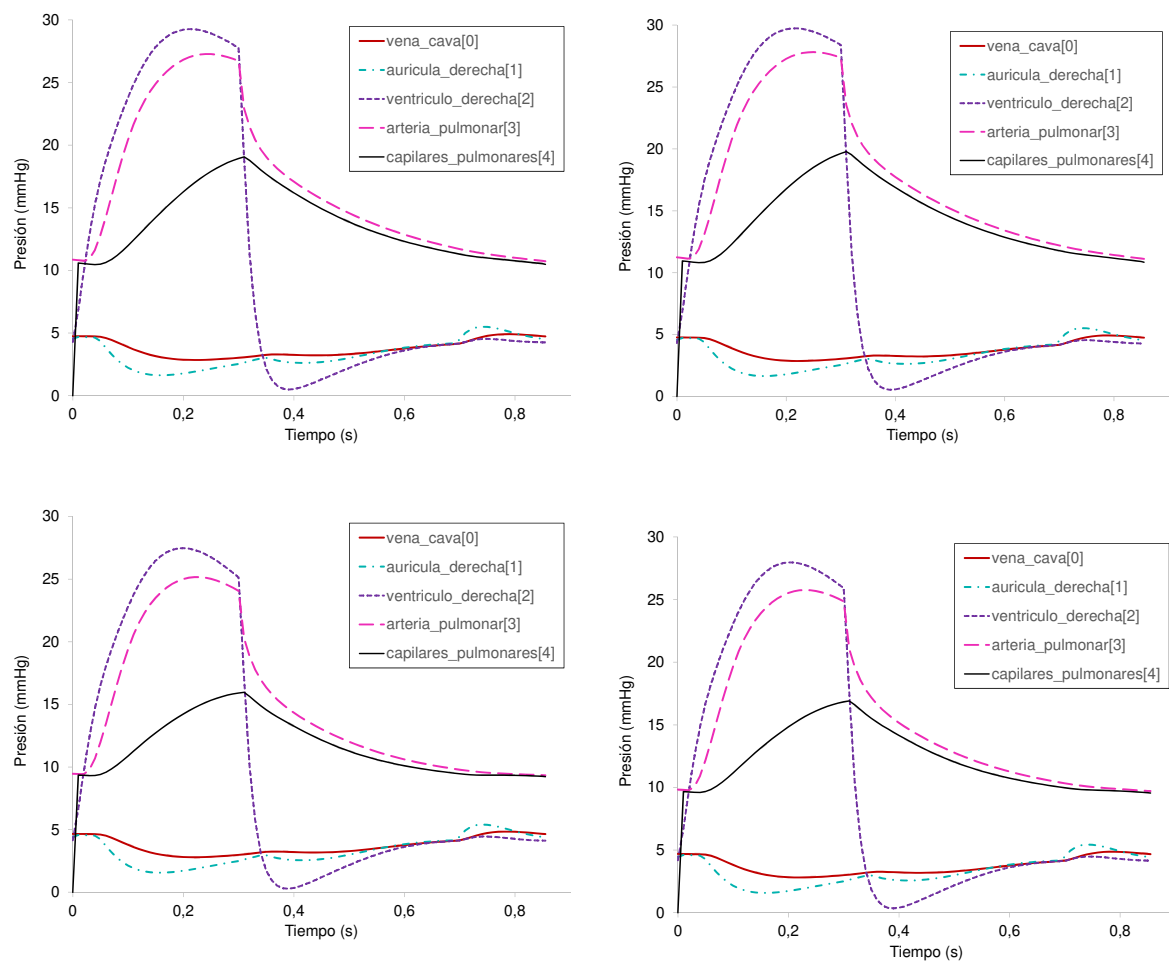


Figura G.1: Curvas de presión arterial para los casos de hipertensión, cáncer de pulmón, tromboembolismo leve y severo, respectivamente.

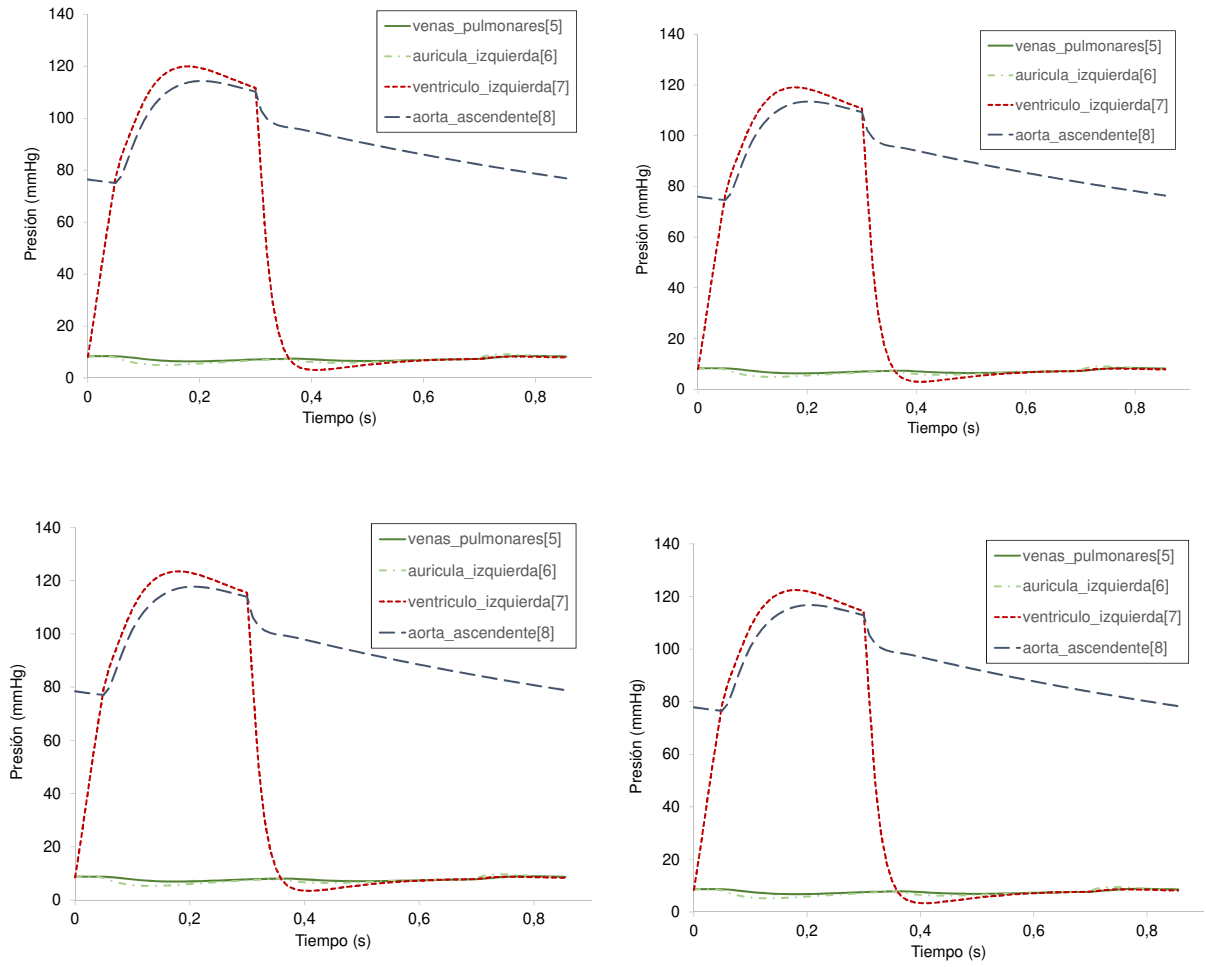


Figura G.2: Curvas de presión venosa para los casos de hipertensión, cáncer de pulmón, tromboembolismo leve y severo, respectivamente.

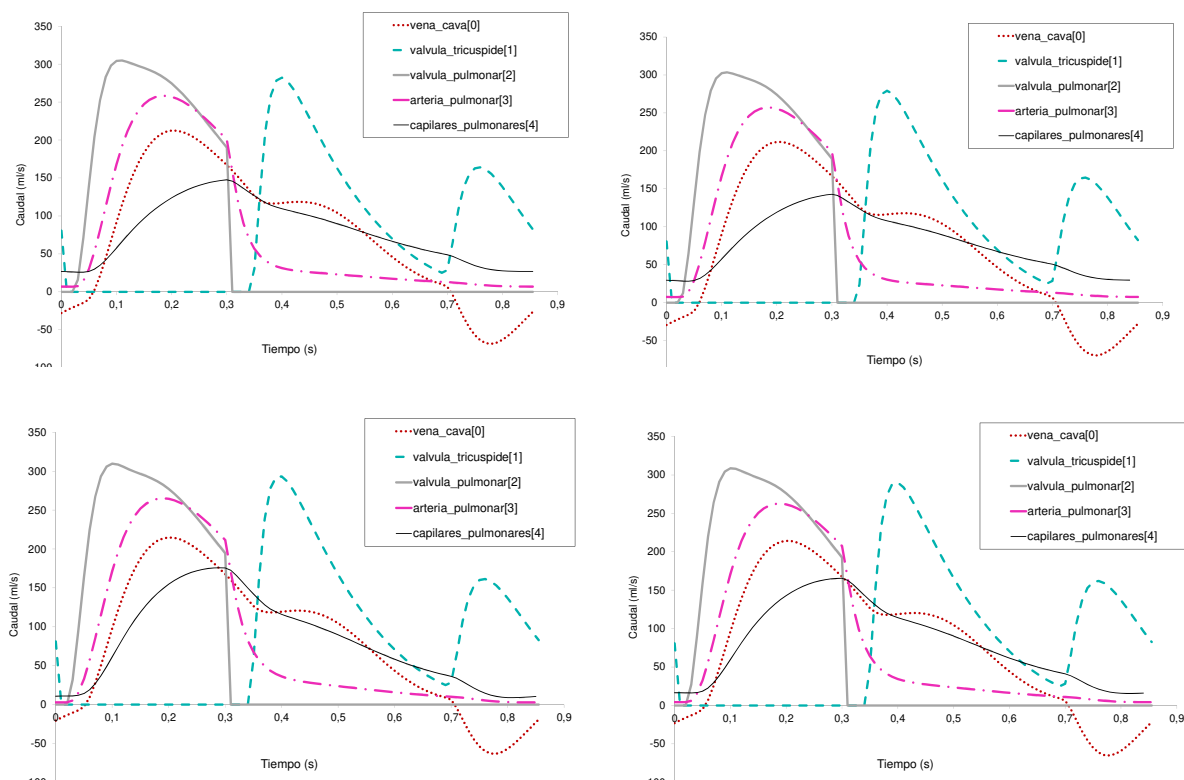


Figura G.3: Curvas de caudal arterial para los casos de hipertensión, cancer de pulmón, tromboembolismo leve y severo, respectivamente.

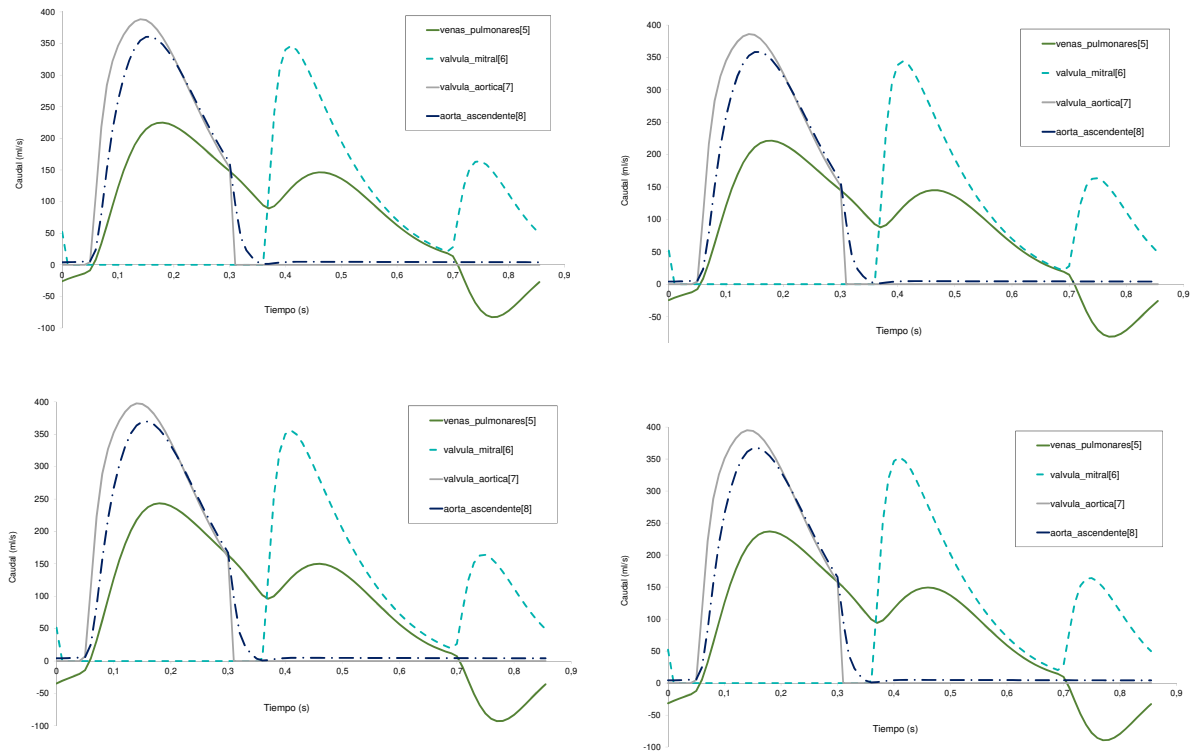


Figura G.4: Curvas de caudal venoso para los casos de hipertensión, cancer de pulmón, tromboembolismo leve y severo, respectivamente.

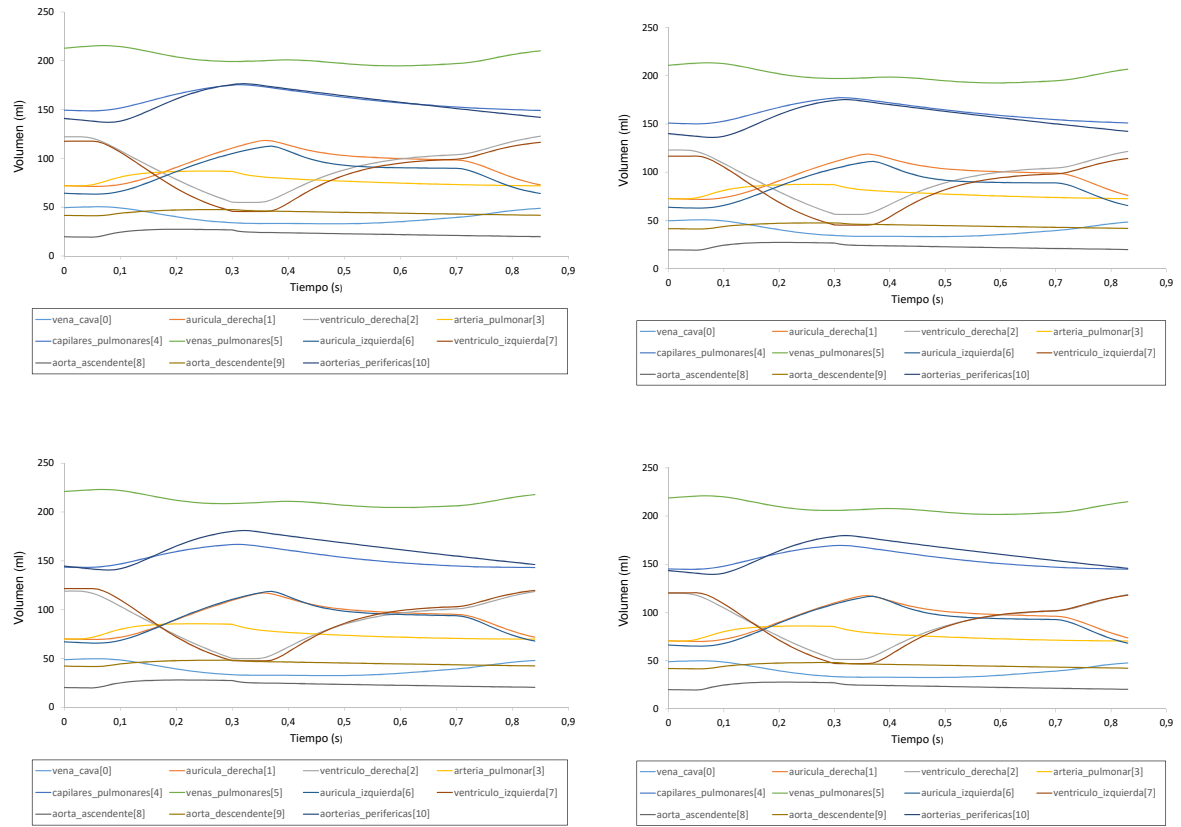


Figura G.5: Curvas de volumen para los casos de hipertensión, cancer de pulmón, tromboembolismo leve y severo, respectivamente.

H Anexo: Función patologías cardiopulmonares

```
#include <stdio.h>
#include <stdlib.h>
#include <math.h>
//#define Hipertension
//#define Cancer
#define TromboLeve
//#define TromboSevero
#define PI 3.1415d

int GetTotalNodes(int);
int generaciones=4;
double* areas;
double* longitudes;
double* resistencia;
double* cte;
double* Resistence_eq;
int* hijo1;
int* hijo2;
int* padre;

int main()
{ int i, aux=1, totalNodes = GetTotalNodes(generaciones);
  double totalArea, BASE=1, sigma = 2.76d, gamma = 0.43d, R_T, base;
  double VISCOSIDAD=0.004;
```

```

base=28.746;
    //Reservar memoria
    areas = (double*)calloc(totalNodes, sizeof(double));
    longitudes = (double*)calloc(totalNodes, sizeof(double));
    resistencia = (double*)calloc(totalNodes, sizeof(double));
    Resistence_eq=(double*)calloc(totalNodes, sizeof(double));
    cte = (double*)calloc(totalNodes, sizeof(double));
    hijo1 = (int*)calloc(totalNodes, sizeof(int));
    hijo2 = (int*)calloc(totalNodes, sizeof(int));
    padre = (int*)calloc(totalNodes, sizeof(int));

//areas[0] = (c_p->volumen_inicial[nodo])/BASE;//AQUIIIIII
areas[0]=150/base;
cte[11]=100000;
cte[8]=100000;
cte[14]=1.5;
cte[13]=1.5;
cte[12]=1.5;
cte[10]=1.5;
cte[9]=1.5;

cte[7]=1.5;
    //Padre del 0 no existe
padre[0] = -1;

    for (i = 0; i < totalNodes; i++)
    {
        cte[i]=1;
    }

#ifdef TromboLeve
cte[11]=100000;
cte[8]=100000;
#endif // TromboLeve

```

```

#ifdef Hipertension
//Va aumentando la resistencia linealmente con el núm de generación
cte[14]=cte[13]=cte[12]=cte[11]=cte[10]=2.5;
cte[9]=cte[8]=cte[7]=2.5;
cte[6]=cte[5]=cte[4]=cte[3]=2;
cte[2]=cte[1]=1.5;
#endif // Hipertension

```

```

#ifdef Cancer
//cte[8]=100000;
//cte[7]=100000;
cte[3]=100000;
#endif // Cancer

```

```

#ifdef TromboSevero
cte[11]=100000;
cte[8]=100000;
cte[14]=cte[13]=cte[12]=cte[10]=cte[9]=cte[7]=1.5;
#endif // TromboSevero

```

```

for (i = 0; aux < totalNodes; i++) //Da la estructura Jerárquica
{
    //Recorremos todos los nodos, a cada uno le ponemos dos hijos, y a estos el padre
    hijo1[i] = aux;
    padre[aux] = i; //variable auxiliar
    aux++;
    hijo2[i] = aux;
    padre[aux] = i; //
    aux++;
    areas[hijo1[i]] = areas[i] *
        pow(1 / (1.0d + pow(gamma, sigma/2.0d)), 2.0d / sigma);

    areas[hijo2[i]] = gamma*areas[hijo1[i]];
}

```

```

    longitudes[hijo1[i]] = sqrt(areas[hijo1[i]]/PI) *2.55;

    longitudes[hijo2[i]]= sqrt(areas[hijo2[i]]/PI) *2.55;

    resistencia[hijo1[i]]=cte[hijo1[i]]*8*PI*
        longitudes[hijo1[i]]*VISCOSIDAD/
        (areas[hijo1[i]]*areas[hijo1[i]]);

    resistencia[hijo2[i]]=cte[hijo2[i]]*8*PI*
        longitudes[hijo2[i]]*VISCOSIDAD/(areas[hijo2[i]]*areas[hijo2[i]]);
}

for(i=6; i>2; i--) //6 5 4 3
{
    Resistence_eq[i] =resistencia[i] +
        1.0/(1/resistencia[hijo2[i]] +1/resistencia[hijo1[i]]);
}

for(i=2; i>0; i--) //2 1
{
    Resistence_eq[i] =resistencia[i] +1.0/(1/Resistence_eq[hijo2[i]] +
        1/Resistence_eq[hijo1[i]]);
}

R_T=1.0/(1/Resistence_eq[2] +1/Resistence_eq[1]);

printf("%lf", R_T);

    return 0;
}

```



```
int GetTotalNodes(int generaciones)
{
    int output = 1, i;
    int lastGeneration = 1;
    for (i = 1; i < generaciones; i++)
    {
        lastGeneration = 2 * lastGeneration;
        output += lastGeneration;
    }
    return output;
}
```